

Aus dem Institut
für Sport- und Präventivmedizin
der Universität des Saarlandes

**Effekte der Einnahme von Natriumbikarbonat
auf die Langzeit-Ausdauerleistungsfähigkeit von gut
trainierten Radsportlern**

Dissertation zur Erlangung des Grades Doctor medicinae (Dr. med.)

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2013

vorgelegt von Florian Egger

geboren am 29.07.1986 in Wittlich

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	V
Tabellenverzeichnis.....	VI
Abkürzungsverzeichnis.....	VII
1 Zusammenfassung	1
2 Einleitung.....	5
2.1 Einfluss des pH-Wertes auf die körperliche Leistungsfähigkeit	7
2.2 Säure-Basen-Haushalt	9
2.2.1 Überblick.....	9
2.2.2 Puffersysteme im Blut	10
2.2.3 Messparameter	12
2.2.4 Kompensationsmechanismen.....	14
2.3 Reevaluation: Entstehung einer metabolischen Azidose beim gesunden Sportler.....	16
2.4 Forschungsdefizit	20
2.4.1 Kurzzeitige, hochintensive Belastungen	20
2.4.2 Langzeitige, intensive Belastungen.....	21
2.5 Studienziel und Hypothesen.....	23
3 Methodik	25
3.1 Studiendesign.....	25
3.2 Testdurchführung	26
3.2.1 Timing	26
3.2.2 Standardisierung.....	26
3.2.3 Testvorbereitung	27
3.2.4 Untersuchungen.....	27
3.3 Probanden	31

3.4	Messmethodik	32
3.4.1	Anthropometrische Daten	32
3.4.2	EKG und Herzfrequenzbestimmung	32
3.4.3	Blutdruckmessung	33
3.4.4	Bestimmung der Blutlaktatkonzentration.....	33
3.4.5	Blutgasanalyse.....	33
3.4.6	Spirometrie.....	34
3.5	Berechnung von Kenngrößen.....	35
3.5.1	Stufentest.....	35
3.5.2	Open-End-Test	36
3.6	Statistische Analyse	37
4	Ergebnisse	39
4.1	Stufentests	39
4.1.1	Maximale Parameter	39
4.1.2	Submaximale Parameter	42
4.1.3	Blutgasanalyse.....	43
4.2	Open-End-Tests	45
4.2.1	Fahrzeit bis zur Erschöpfung (TTE)	46
4.2.2	Herzfrequenzverlauf.....	48
4.2.3	Laktatverlauf (BLa).....	49
4.2.4	Sauerstoffaufnahme (VO_2).....	50
4.2.5	Atemminutenvolumen (VE)	51
4.2.6	Blutgasanalyse (BGA).....	52
4.2.7	pH-Wert-Verlauf	53
4.2.8	Standardbikarbonat-Verlauf (S Bi)	54
4.2.9	pO_2 -Verlauf	55
4.2.10	pCO_2 -Verlauf.....	56
4.2.11	Responder und Non-Responder	57

4.2.12	Einfluss von Trainingszustand, Alter und Geschlecht auf den Effekt von Nabi	58
5	Diskussion	60
5.1.1	Abhängigkeit von der Leistungsfähigkeit.....	62
5.1.2	Potentielle Wirkmechanismen auf Grundlage biochemischer und physiologischer Beobachtungen	63
5.2	Methodenkritik	70
5.2.1	Timing	70
5.2.2	Testlösungen	70
5.2.3	Blutgasanalyse.....	72
5.3	Schlussfolgerung	73
6	Literaturverzeichnis	75
	Danksagung	81
	Lebenslauf	82

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Berechnung des pK_s -Wertes	10
Abbildung 2: Reaktionskette des Kohlensäure-Bikarbonat-Puffers	11
Abbildung 3: Strukturelle Darstellung der Phosphoglyceratkinase-Reaktion	17
Abbildung 4: Strukturelle Darstellung der LDH-Reaktion.....	18
Abbildung 5: Strukturelle Darstellung der ATP-Hydrolyse	19
Abbildung 6: Schematische Darstellung des Studiendesigns.....	25
Abbildung 7: Schematische Darstellung des Stufentests	28
Abbildung 8: Schematische Darstellung des Open-End-Tests	30
Abbildung 9: Berechnung der Effektstärke nach Cohen	38
Abbildung 10: Verlauf der VO_2 während des Stufentests	41
Abbildung 11: Anstieg der Laktatkonzentration im Stufentest.....	42
Abbildung 12: pO_2 –Verlauf Stufentest	44
Abbildung 13: Fahrzeit bis zur Erschöpfung (TTE)	46
Abbildung 14: Testabbrüche ab der 30. Minute	47
Abbildung 15: Verlauf der Herzfrequenz im Open-End-Test.....	48
Abbildung 16: Verlauf der Laktatkonzentration im Open-End-Test.....	51
Abbildung 17: Verlauf der Sauerstoffaufnahme im Open-End-Test.....	50
Abbildung 18: Verlauf des Atemminutenvolumens im Open-End-Test	51
Abbildung 19: pH-Wert-Verlauf im Open-End-Test.....	53
Abbildung 20: Standardbikarbonat-Verlauf im Open-End-Test.....	54
Abbildung 21: pO_2 -Verlauf im Open-End-Test.....	55
Abbildung 22: pCO_2 -Verlauf im Open-End-Test	56
Abbildung 23: Individuelle Fahrzeitunterschiede der Responder (n=10) und Non-Responder (n=11).....	57

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Primäre Störungen und Kompensationen des Säure-Basen-Haushalts...	15
Tabelle 2: Vergleich bisheriger fahrradergometrischer Studien im Langzeit- Ausdauerbereich.....	22
Tabelle 3: Anthropometrische Daten aller Probanden	31
Tabelle 4: Maximale Parameter des Stufentests	40
Tabelle 5: Submaximale Parameter des Stufentests.....	42
Tabelle 6: BGA-Messparameter des Stufentests.....	43
Tabelle 7: Leistungsphysiologische Parameter des Open-End-Tests	45
Tabelle 8: BGA-Messparameter des Open-End-Tests	52
Tabelle 9: Effektstärken der TTE nach Cohen.....	59

Abkürzungsverzeichnis

ABi	aktuelles Bikarbonat
ANOVA	Analysis of Variance (Varianzanalyse)
ATP	Adenosintriphosphat
BE	Base Excess
BB	Gesamtpufferbasen
BGA	Blutgasanalyse
BLa	Blutlaktatkonzentration
BMI	Body Mass Index
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
g	Gramm
HCO ₃ ⁻	Bikarbonat
HF _{max}	testspezifische maximale Herzfrequenz
HF _{top}	höchste Herzfrequenz im Open-End-Test
IAS	Individuelle Anaerobe Schwelle
La _{max}	testspezifische maximale Laktatkonzentration
La _{top}	höchste Laktatkonzentration im Open-End-Test
min	Minuten
MW	Mittelwert
MLSS	maximales Laktat-Steady-State
n	Teilnehmerzahl
Nabi	Natriumbikarbonat
NaCl	Natriumchlorid
O ₂	Sauerstoff
o.g.	oben genannt
p	Fehlerwahrscheinlichkeit
pCO ₂	Kohlenstoffdioxid-Partialdruck
P _i	anorganisches Phosphat
P _{IAS}	Leistung an der individuellen anaeroben Schwelle
P _{max}	maximale Leistung
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
RQ _{max}	testspezifischer maximaler Respiratorischer Quotient

RQ_{top}	höchster Respiratorischer Quotient im Open-End-Test
SaO_2	arterielle Sauerstoffsättigung
SBi	Standardbikarbonat
SD	Standardabweichung
s.u.	siehe unten
s.o.	siehe oben
TTE	time to exhaustion
VC	Variationskoeffizient
VCO_2	Kohlenstoffdioxidabgabe
VE_{max}	testspezifisches maximales Atemminutenvolumen
VE_{top}	höchstes Atemminutenvolumen im Open-End-Test
VO_2	Sauerstoffaufnahme
$VO_{2\text{max}}$	maximale Sauerstoffaufnahme
$VO_{2\text{peak}}$	testspezifische maximale Sauerstoffaufnahme
$VO_{2\text{top}}$	höchste Sauerstoffaufnahme im Open-End-Test
W	Watt
WHO	World Health Organisation

1 Zusammenfassung

Bei intensiven Belastungen oberhalb des maximalen Laktat-Steady-State (MLSS) wird in der Literatur teilweise ein Abfall des pH-Wertes, sowohl intrazellulär (Muskel) als auch extrazellulär (Blut), für den Eintritt der körperlichen Erschöpfung verantwortlich gemacht. Vermutlich führt eine belastungsbedingte H^+ -Ionenakkumulation zu einer Überschreitung der intrinsischen Pufferkapazität mit konsekutiver Limitierung der muskulären Arbeit. Es existieren zahlreiche Interventionsstudien über die Supplementation von Puffersubstanzen, wie z.B. Natriumbikarbonat (Nabi), und deren Einfluss auf die körperliche Leistungsfähigkeit. Bisher wurden die Effekte einer Einnahme von Nabi auf die Leistung größtenteils bei kurzzeitigen, hochintensiven Belastungen untersucht. Hierbei zeigten sich ambivalente Ergebnisse, sodass die Wirkung von Nabi hinsichtlich einer Leistungsverbesserung weiterhin kontrovers diskutiert wird. Demgegenüber sind Erkenntnisse über die Effekte von Nabi auf die Ausdauerleistungsfähigkeit bei längeren Belastungen, insbesondere auf dem Fahrradergometer, selten. Deshalb sollte in vorliegender Arbeit geprüft werden, ob Nabi zu einer Leistungssteigerung bei einer erschöpfenden Ausdauerbelastung bei 110% der individuellen anaeroben Schwelle (IAS) auf dem Fahrradergometer führt.

21 radsporttrainierte Probanden (Alter 24 ± 8 Jahre, BMI $21,3 \pm 1,7 \text{ kg/m}^2$, $VO_{2\text{peak}}$ $65,7 \pm 9,7 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$) absolvierten auf dem Fahrradergometer in einem doppelblind randomisierten cross-over Design zunächst 2 Stufentests und im Anschluss 2 Dauertests (Open-End-Tests) jeweils unter der Einnahme von Nabi ($0,3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$) oder Placebo (4 g Natriumchlorid). Der Stufentest diente der Erfassung der Leistung an der individuellen anaeroben Schwelle (P_{IAS}), der maximalen Leistung (P_{max}) sowie der testspezifischen maximalen Sauerstoffaufnahme ($VO_{2\text{peak}}$). Im Open-End-Test wurde nach 30 Minuten bei 95% der IAS die Belastungsintensität auf 110% der IAS gesteigert und die Fahrzeit bis zur Erschöpfung (TTE = time to exhaustion) als Kriterium für die Langzeit-Ausdauerleistungsfähigkeit herangezogen. Zur Bestimmung der Blutlaktatkonzentration (BLa) sowie der Parameter des Säure-Basen-Haushalts wurde vor, während und nach einem Test arterialisiertes Kapillarblut verwendet.

Im Stufentest zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Nabi und Placebo in der P_{\max} (341 ± 66 W respektive 339 ± 67 W; $p=0,32$) und der P_{IAS} (234 ± 55 W respektive 233 ± 57 W; $p=0,98$). Die maximale Laktatkonzentration im Blut (La_{\max}) war mit $14,2 \pm 2,5$ mmol/l unter Nabi gegenüber $12,0 \pm 2,3$ mmol/l unter Placebo signifikant erhöht ($p<0,001$). Des Weiteren zeigte sich unter Nabi eine signifikant niedrigere $VO_{2\text{peak}}$ im Vergleich zu Placebo ($64,0 \pm 8,6$ ml·min⁻¹·kg⁻¹ respektive $65,7 \pm 9,7$ ml·min⁻¹·kg⁻¹; $p=0,045$).

Im Open-End-Test kam es zu einer signifikant verlängerten TTE ($49,5 \pm 11,5$ min respektive $45,0 \pm 9,3$ min; $p=0,045$) unter Nabi gegenüber Placebo, was einer Leistungssteigerung von durchschnittlich 11% entsprach. Während der pH-Wert bei Belastungsabbruch unter Nabi mit $7,39 \pm 0,05$ im Normbereich war, fiel er unter Placebo mit $7,32 \pm 0,06$ nur leicht darunter. Die höchste Laktatkonzentration im Open-End-Test (La_{top}) war unter Nabi mit $9,1 \pm 3,2$ mmol/l signifikant gegenüber der Placebobedingung mit $7,6 \pm 2,8$ mmol/l erhöht ($p<0,01$). Bei Anwendung eines Variationskoeffizienten von 17% aus einer Reliabilitätsstudie mit vergleichbarem Testprotokoll (McLellan et al. 1995) erreichten unter Nabi 10 Probanden (sog. Responder) und unter Placebo 3 Probanden (sog. Negative-Responder) eine intraindividuelle Fahrzeitverbesserung.

Schlussfolgernd lässt sich festhalten, dass Nabi im Stufentest zu keinem Unterschied der maximalen und submaximalen Leistung führte. Dennoch konnte Nabi im Open-End-Test die Langzeit-Ausdauerleistungsfähigkeit verbessern. Als mögliche Ursache für die ergogene Wirkung von Nabi kommt eine Steigerung der Glykolyse in Betracht, da das Laktat bei Testabbruch (La_{top}) signifikant erhöht war.

Effects of sodium bicarbonate on long-term, high-intensity endurance performance in well trained cyclists

During intense exercise above the individual maximal lactate steady state (MLSS) the literature indicates that a decrease in pH, both intracellular (muscle) and extracellular (blood), is partially responsible for fatigue. It is assumed that an exercise-induced accumulation of hydrogen ions (H^+) leads to exceedance of intrinsic buffer capacity and consequently limitation of muscle work. There are numerous intervention studies about supplementation of buffer agents such as sodium bicarbonate ($NaHCO_3$) and their effects on physical performance. To date the effects of $NaHCO_3$ on performance were mostly examined during short-term, high-intensity exercise. In this context, ambivalent results were shown, therefore the influence of $NaHCO_3$ regarding performance enhancement is still being controversially discussed. In contrast, there has been little research about the effects of $NaHCO_3$ on long-term, high-intensity endurance performance, especially on cycle ergometer. The aim of this study was therefore to investigate whether $NaHCO_3$ improves performance during long-term, high-intensity cycling to exhaustion at 110% of individual anaerobic threshold (IAT).

In a double-blind, randomized cross-over design 21 well trained cyclists (mean \pm SD: age 24 ± 9 yr, BMI 21.3 ± 1.7 kg/m², VO_{2peak} 65.7 ± 9.7 ml·kg⁻¹·min⁻¹) exercised 30 minutes at 95% IAT followed by 110% IAT until exhaustion on a cycle ergometer either after oral ingestion of 0.3 g·kg⁻¹ sodium bicarbonate ($NaHCO_3$) or 4 g of a placebo (NaCl). In this open-end-test performance was measured in time to exhaustion (TTE). Previously an incremental exhaustive test was conducted likewise under both conditions to determine the performance at individual anaerobic threshold (P_{IAT}), maximal performance (P_{max}) and testspecific maximal oxygen uptake (VO_{2peak}). In all tests arterialized capillary blood was analyzed for blood lactate (BLa) and blood gas parameters.

During incremental tests no significant difference between NaHCO_3 and placebo was observed in P_{max} (341 ± 66 W respectively 339 ± 67 W; $p=0.32$) and P_{IAS} (234 ± 55 W respectively 233 ± 57 W; $p=0.98$). Maximal lactate concentration (L_{max}) was higher ($p<0.001$) in the NaHCO_3 than placebo trial (14.2 ± 2.5 mmol/l respectively 12.0 ± 2.3 mmol/l). In addition, $\text{VO}_{2\text{peak}}$ was decreased ($p<0.05$) with NaHCO_3 (64.0 ± 8.6 ml·kg⁻¹·min⁻¹) compared to placebo (65.7 ± 9.7 ml·kg⁻¹·min⁻¹).

In the open-end-tests TTE was increased ($p<0.05$) in the NaHCO_3 -trial (49.5 ± 11.5 min) compared to placebo-trial (45.0 ± 9.5 min). This difference was consistent with an average performance enhancement of 11%. While lowest pH with NaHCO_3 (7.39 ± 0.05) was within standard range at exhaustion, pH with placebo (7.32 ± 0.06) dropped just below this. At exhaustion BLa was higher ($p<0.01$) in the NaHCO_3 than placebo trial (9.1 ± 3.2 mmol/l respectively 7.6 ± 2.8 mmol/l). When applying a coefficient of variation of 17% from a reliability study with similar test protocol (McLellan et al. 1995), 10 subjects improved their intraindividual cycling time to exhaustion with NaHCO_3 (responder) and 3 subjects with placebo (negative-responder).

In conclusion, NaHCO_3 had no effect on maximal and submaximal performance during incremental tests. Nevertheless, NaHCO_3 prolonged cycling time to exhaustion and thus improved long-term, high-intensity endurance performance. This ergogenic effect might possibly due to accelerated glycolytic flux indicated by higher lactate levels (La_{top}).

2 Einleitung

Die körperliche Erschöpfung als unvermeidbare Konsequenz langanhaltender sportlicher Belastung ist ein multifaktorielles Ereignis (Abbiss et al. 2005), welches sich maßgeblich aus einer psychologischen und physiologischen Komponente zusammensetzt (McNaughton et al. 2008). Über die Ätiologie der belastungsbedingten Ermüdung wird bisher kontrovers diskutiert. Als Erklärungsmodelle werden unter anderem die Limitierung der Sauerstofftransportkapazität (Noakes et al. 2000), die Veränderung der Konzentrationen von H^+ -Ionen und Laktat, eine reduzierte Motoneuronenaktivität oder ultrastrukturelle muskuläre Schädigungen in Erwägung gezogen (Cairns et al. 2006). Von den genannten Theorien sind die pH-Wert-Störungen und deren Auswirkung auf den Säure-Basen-Haushalt am umfangreichsten untersucht: Sie führen sowohl im Blut als auch im Muskel während intensiven Belastungen zur Senkung der Arbeitsrate und der erbrachten Leistung (Siegler et al. 2007). Costill et al. (1984) beobachteten eine positive lineare Korrelation zwischen intramuskulären H^+ -Ionenkonzentrationen und muskulärer Ermüdung. Daher könnte die Toleranz hochintensiver Belastungen durch die Fähigkeit limitiert sein, den Senkungen des intra- und extrazellulären pH-Wertes mithilfe der intrinsischen Puffersysteme entgegenzuwirken (Lindermann et al. 1994). Es wurde wiederholt die Ansicht vertreten, dass eine gesteigerte intrazelluläre Azidose die Leistung bei hochintensiven körperlichen Belastungen limitieren und somit im Gegenzug die zusätzliche Einnahme von Puffersubstanzen (z.B. Bikarbonat) die körperliche Leistungsfähigkeit verbessern kann (Carr et al. 2011, Douroudos et al. 2006, Lavender 1989 et al, Gledhill 1984). Im Gegensatz zu diesen „ergogenen“ Puffersubstanzen können azide Verbindungen einen „ergolytischen“, sprich leistungsschmälernden Effekt zur Folge haben (Sutton et al. 1981, Jones et al. 1977). Dementsprechend verhindert eine extrazelluläre Azidose den Efflux von H^+ -Ionen aus dem Muskel, während HCO_3^- (Bikarbonat) deren Abtransport beschleunigt (Jones et al. 1977). Folglich könnte die Fähigkeit pH-Wert-Senkungen während intensiver körperlicher Belastung zu verhindern, den Eintritt der muskulären Ermüdung hinauszögern und die Leistungsfähigkeit verbessern (Douroudos et al. 2006). Obwohl zahlreiche Studien die exogene Applikation von alkalischen Agentien

hinsichtlich einer Leistungssteigerung untersucht haben, zeigen die Ergebnisse beträchtliche Diskrepanzen (Requena et al. 2005). Hierbei erschwert unter anderem die Variation der verschiedenen Belastungsprotokolle (Langzeit-Ausdauerbelastung gegenüber kurzzeitigen, hochintensiven Belastungen; intermittierend gegenüber durchgängig) eine definitive Antwort auf die Frage, ob eine induzierte Alkalose einen ergogenen Effekt hervorruft (Siegler et al. 2007). Die bisher am ausführlichsten untersuchten alkalisierenden Verbindungen sind Natriumbikarbonat (Nabi) und Natriumcitrat, wobei in der kürzlich erschienen Meta-Analyse von Carr et al. (2011) einzig Nabi eine ergogene Wirkung zugeschrieben wird. Im Gegensatz zu kurzzeitigen, maximalen Belastungen sind Erkenntnisse über die Effekte von Nabi auf die Langzeit-Ausdauerleistung, insbesondere beim Radfahren, in der Literatur selten. Zudem gibt es Hinweise, dass sich der menschliche Körper den metabolischen Störungen während einer Langzeit-Ausdauerbelastung durch kompensatorische Erhöhung der Pufferkapazität anpasst: Weston et al. (1997) konnten bei gut trainierten Radfahrern zeigen, dass die Leistung im 40-km-Zeitfahren in signifikanter Beziehung zur Pufferkapazität im Skelettmuskel steht ($r=0,82$, $p<0,05$). Dieses Ergebnis lässt vermuten, dass die Erhöhung der Pufferkonzentration die körperliche Leistung verbessern könnte, während akkumulierende H^+ -Ionen den gegenteiligen Effekt auslösen. Da bei länger andauernden, intensiven Ausdauerbelastungen oberhalb des MLSS die Belastung nach recht kurzer Zeit eingestellt werden muss, unter anderem wegen eines pH-Wert-Abfalls (Scharhag-Rosenberger et al. 2010), könnte die puffernde Funktion von Nabi zu einem späteren Belastungsabbruch führen. Dennoch sollten die Ermüdungsursachen für intensive langzeitige sowie kurzzeitige Belastungen nicht einheitlich betrachtet werden.

In vorliegender Studie wurde ein fahrradergometrischer Dauertest konzipiert, bei dem nach 30 Minuten vorwiegend aerober Belastung bei 95% der individuellen anaeroben Schwelle (IAS), die Erhöhung der Belastungsintensität auf 110% der IAS, eine rasche Leistungslimitierung provozieren sollte. Somit wurde die während intensiven Ausdauerbelastungen zunehmende Beteiligung der anaeroben Energiegewinnung simuliert. Ziel dieser Arbeit war es, die Effekte von Natriumbikarbonat auf die Fahrzeit bis zur körperlichen Erschöpfung zu untersuchen, um anhand dieses Parameters Aussagen über die Langzeit-Ausdauerleistungsfähigkeit treffen zu können.

2.1 Einfluss des pH-Wertes auf die körperliche Leistungsfähigkeit

Mit zunehmender Belastungsintensität und damit verbundener Steigerung der Muskularbeit nimmt der zytosolische Bedarf energiereicher Phosphate (ATP) zur Aufrechterhaltung des Querbrückenzyklus zu. Übersteigt dabei der ATP-Bedarf die ATP-Bereitstellung aus der mitochondrialen Atmungskette, resultiert eine erhöhte Abhängigkeit von der zytosolischen ATP-Produktion und eine Steigerung der glykolytischen Rate mit konsekutiver intramuskulärer H^+ -Ionenakkumulation (Robergs et al. 2003). Eine Erniedrigung des myoplasmatischen pH-Wertes (pH_m) kann bei weiterer Progredienz zu einer Inhibition des Enzyms Phosphofruktokinase führen. Dies wurde in Untersuchungen in vitro (Trivedi et al. 1966) nachgewiesen und anhand des Musters von Glykolysezwischenprodukten auch in vivo vermutet (Sutton et al. 1981). Zudem führt eine Azidose zu einer Reduzierung der maximalen Querbrückenzyklusaktivität der Myofilamente (Chase et al. 1988), einer schlechteren Calciumaktivierung von Troponin und einer niedrigeren Myosin-ATPase-Aktivität (Allen et al. 1995). Auch wenn diese Beobachtungen aus Tierexperimenten stammen und die experimentellen Bedingungen die zahlreichen Einflussfaktoren eines körperlichen Systems nicht simulieren können, zeigen sie isoliert betrachtet die Effekte von H^+ -Ionen auf die Muskelleistung. Zudem führte auch im menschlichen Körper eine induzierte Azidose zu einer Exazerbation der Muskelkraft (Hultmann et al. 1985).

Die Unterstützung der Annahme, dass eine myoplasmatische Azidose zur muskulären Ermüdung und damit zur körperlichen Erschöpfung führt, setzt eine intramuskuläre H^+ -Ionenakkumulation während der Belastung voraus (Cairns et al. 2006). Dementsprechend konnte in der Arbeit von Mannion et al. (1995) gezeigt werden, dass während eines Wingate-Tests der pH_m der Probanden von im Mittel 7,2 in Ruhe auf durchschnittlich 6,7 bei Erschöpfung abfiel. Des Weiteren wurde in der fahrradergometrischen Studie von Bogdanis et al. (1998) eine Abhängigkeit des pH_m von der Leistung beobachtet: Beim Versuch, die Leistung eines 20-Sekunden-Sprints zu reproduzieren, erreichten die Probanden nur 88% der Ausgangsleistung begleitet von einem pH_m -Abfall von im Mittel 7,0 auf 6,8. Neben diesen maximalen Belastungsformen wurde auch bei submaximalen langzeitigen Ausdauerbelastungen

das Ausmaß eines pH_m -Abfalls bestimmt. Stephens et al. (2002) beobachten nach insgesamt 60 Minuten Belastung auf dem Fahrradergometer bei knapp 80% $\text{VO}_{2\text{peak}}$ einen signifikanten Abfall des pH_m von im Mittel 7,2 auf 7,0 ($p < 0,05$). Demgegenüber konnte in einer 45-minütigen Fahrrad-Ausdauerstudie (Hollidge-Horvat et al. 2000) mit Belastungsintervallen von je 15 Minuten bei 30%, 60% und 75% $\text{VO}_{2\text{peak}}$ ein pH_m -Abfall von im Mittel $\sim 7,2$ auf $\sim 6,8$ gemessen werden. Dieses Ergebnis deutet an, dass auch im Langzeit-Ausdauerbereich pH_m -Werte erreicht werden, die bereits bei kurzzeitigen Sprints (Bogdanis et al. 1998) eine Leistungslimitierung verursachen. Zudem vermuteten Mannion et al. (1995), dass es keinen interindividuell gültigen „kritischen Muskel-pH-Wert“ zu geben scheint, der, sobald er erreicht wird, zu einem Sistieren der Muskularbeit führt. Als möglichen Grund nannten sie die interindividuellen Unterschiede der muskulären pH-Sensitivität, die auf der prozentualen Zusammensetzung des Skelettmuskels aus Typ1- und Typ2-Fasern beruht. Demnach sind Typ2-Fasern weniger widerstandsfähig gegen H^+ -Ionenakkumulationen und ermüden bei höheren pH-Werten als Typ1-Fasern.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass bei einer Senkung des pH_m in vivo die muskuläre Arbeit und damit die körperliche Leistung abnehmen kann. Experimente in vitro zeigen eine inhibierende Wirkung von H^+ -Ionen auf die Glykolyse und somit auf den kontraktilem Apparat. Der inhibitorische Einfluss, der durch eine H^+ -Ionenakkumulation hervorgerufen wird, ist in vivo komplex und bisher nicht ganz verstanden (McNaughton et al. 2008). Niedrigere pH_m -Werte gehen eher mit Leistungslimitierungen einher (Cairns et al. 2006), wobei beachtet werden muss, dass aufgrund interindividueller Muskelfaserproportionen kein allgemeingültiger pH_m -Grenzwert definiert werden kann. Zudem treten auch bei langzeitigen Ausdauerbelastungen pH_m -Wert Senkungen auf, die mit einer Einschränkung der Leistung in Verbindung gebracht werden können.

2.2 Säure-Basen-Haushalt

2.2.1 Überblick

Für den menschlichen Körper sind zahlreiche Stoffwechselvorgänge von der Stabilität der Wasserstoffionenkonzentration im Blut, dem pH-Wert, abhängig und lebensnotwendig. Der physiologische Bereich des pH-Wertes ist mit 7,35 – 7,45 sehr eng und muss daher präzise reguliert und konstant gehalten werden. Somit wird eine ungestörte Funktion wichtiger metabolischer Prozesse, basierend auf Enzymaktivitäten und der Ionenleitfähigkeit von erregbaren Membranen, gewährleistet. Schon kleinste Abweichungen vom Normbereich der Wasserstoffionenkonzentration im Blut können zu beträchtlichen Einschränkungen des Energiestoffwechsels führen und bei Progredienz zum Zelltod führen. In der Regel ist ein pH-Wert unter 7,0 bzw. über 7,8 nicht mehr mit dem Leben vereinbar (Silbernagl et al. 2007). Da der menschliche Organismus täglich Faktoren ausgesetzt ist, die den pH-Wert verändern können, beispielsweise anfallende Protonen aus der Nahrung, körperliche Aktivität oder der Umbau bzw. Abbau von Aminosäuren, ist es enorm wichtig, den pH-Wert sowohl kurzfristig als auch auf Dauer zu regulieren. Für die langfristige Aufrechterhaltung des pH-Wertes sind maßgeblich zwei ineinander greifende Systeme verantwortlich: Einerseits die Lunge, das respiratorische System, welches über die Ventilation den $p\text{CO}_2$ steuert und andererseits das metabolische System, zu dem vor allem die Niere, aber auch Leber und Muskulatur gezählt werden, das über Elimination und Produktion die Konzentration von Pufferbasen und Protonen beeinflusst. Die kurzfristige Reaktion auf pH-Wert-Veränderungen gelingt nahezu ohne zeitliche Verzögerung mit Hilfe von Puffersystemen.

2.2.2 Puffersysteme im Blut

Ein Puffer ist ein chemisches System, bestehend aus einem korrespondierenden Säure-Base Paar, das zur Konstanthaltung des pH-Wertes sowohl saure als auch basische Valenzen binden bzw. abfangen kann. Erhöht sich die Konzentration an H^+ -Ionen im Blut, werden diese von der Pufferbase gebunden. Steigt der Spiegel an basischen Stoffen, setzt die Puffersäure H^+ -Ionen frei. Im Blut sind folgende Puffersysteme aktiv: Kohlensäure-Bikarbonat-Puffer, Proteinat-Puffer und Phosphat-Puffer. Darüber hinaus kann der Körper durch ein abgestimmtes Zusammenspiel von Leber und Niere, dem sog. Ammoniak-Weg, einer Alkalose bzw. einer Azidose entgegenwirken.

Die Effektivität eines korrespondierenden Säure-Basen-Paars hängt vom Konzentrationsverhältnis beider Partner ab. Demnach liegt die höchste Pufferkapazität vor, wenn Säure und Base in gleicher Konzentration vorkommen, also im chemischen Gleichgewicht stehen. Der pH-Wert, der diesen Zustand und somit die Massenwirkungskonstante K beschreibt, nennt man pK_s -Wert. Anhand dieses Wertes können die Eigenschaften eines Puffers charakterisiert werden. Bei einer Entfernung von mehr als einer pH-Einheit vom pK_s -Wert ist von keiner Pufferwirkung mehr auszugehen. Bezogen auf das Blutsystem bedeutet dies, dass ein pK_s -Wert von 7,4 vorliegen muss, um die Kapazität eines Puffersystems voll auszuschöpfen. Der pH-Wert eines Puffersystems wird in der *Henderson-Hasselbalch-Gleichung* beschrieben:

$$pH = pK_s + \log \frac{[Base]}{[Säure]}$$

Abbildung 1: Berechnung des pK_s -Wertes

2.2.2.1 **Kohlensäure-Bikarbonat-Puffer**

Der Kohlensäure-Bikarbonat-Puffer ist das bedeutendste Puffersystem im Blut und trägt mit ca. 75% den größten Anteil zur gesamten Pufferkapazität bei. Im Folgenden wird die Besonderheit dieses Systems anhand seiner chemischen Reaktionskette beschrieben: Bei azidotischer Stoffwechsellaage bindet Bikarbonat (HCO_3^-) H^+ -Ionen und es entsteht zunächst Kohlensäure (H_2CO_3) die im Blut spontan zu H_2O und CO_2 zerfällt.

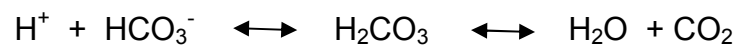


Abbildung 2: Reaktionskette des Kohlensäure-Bikarbonat-Puffers. Bei normaler Stoffwechsellaage (Bikarbonat- und Kohlendioxidkonzentration liegen im Verhältnis von 20:1 vor) verläuft die Reaktion von links nach rechts. Wird weniger CO_2 abgeatmet verschiebt sich das Reaktionsgleichgewicht nach links.

Da der menschliche Körper ein offenes System darstellt, wird CO_2 über die Lunge reguliert und abgeatmet während HCO_3^- über die Niere eliminiert oder resorbiert werden kann. Somit kann CO_2 , als eine Komponente des Puffersystems, bei normaler Stoffwechsellaage konstant gehalten werden und der Gegenspieler, das Bikarbonat, in seiner Konzentration mit Unterstützung der Niere und der Pufferfunktion der Nicht-Bikarbonatpuffer (s.u.) deutlich angehoben werden. Das resultierende Konzentrationsverhältnis zwischen HCO_3^- und CO_2 von 20:1 gleicht beim Einsetzen in obige Gleichung (Abbildung 1) den ungünstigen pK_s -Wert des Puffers von 6,1 aus. Es errechnet sich für dieses Puffersystem ein pH-Wert von 7,4. Somit kann die Pufferkapazität im Blut voll ausgeschöpft werden. Kommt es zu einer verminderten Abatmung von CO_2 und konsekutivem Anstieg des CO_2 -Partialdrucks (pCO_2), findet vermehrt die Rückreaktion der in Abbildung 2 dargestellten Reaktionskette statt. In diesem Fall entsteht neben den anfallenden H^+ -Ionen auch Bikarbonat, dass seinerseits jedoch nicht gleichzeitig als neutralisierender Puffer fungieren kann, da diese Reaktion (Hinreaktion) aufgrund der Linksverschiebung des chemischen Gleichgewichts nur in sehr geringem Maße abläuft. Folglich übernehmen die Nicht-Bikarbonatpuffer diese Funktion.

2.2.2.2 **Nicht-Bikarbonatpuffer**

Zu den Nicht-Bikarbonatpuffern werden Proteinate und Phosphate gezählt. Bei normalem Blut-pH-Wert ist ihre Konzentration gleich dem Bikarbonat und beträgt etwa 24 mmol/l. Der Beitrag zur Gesamtpufferkapazität beträgt ca. 25 % und wird in hohem Maße durch das Hämoglobin bestimmt, dessen Anteil 80% der Nicht-Bikarbonatpufferkapazität beträgt. Es zählt, ebenso wie die im Blut zirkulierenden Plasmaproteine (insbes. Albumin), zu den Proteinaten, deren Pufferfunktion auf ionisierbaren Seitenketten basiert.

Phosphate haben aufgrund ihrer sehr niedrigen Plasmakonzentration im Blut nur einen geringen Puffereffekt und tragen trotz eines günstigen pK_s -Wertes von 6,8 nur wenig zur Gesamtpufferkapazität bei (<1%). Aufgrund deutlich höherer Konzentrationen im Primärharn und in intrazellulären Kompartimenten, mit Ausnahme der Erythrozyten, ist an diesen Orten ihre Bedeutung als Puffer groß.

2.2.3 **Messparameter**

Um eine Störung des Säure-Basen-Haushalts charakterisieren zu können, ist es erforderlich herauszufinden, ob respiratorische oder metabolische (nicht-respiratorische) Einflüsse zu Grunde liegen und durch welchen Messparameter diese angezeigt werden. Ein Abfall des pH-Wertes unter 7,35 wird als Azidose bezeichnet, ein Anstieg über 7,45 als Alkalose. Ist die Ursache primär eine Ventilationsstörung der Lunge, mit konsekutiver pCO_2 Abweichung, liegt eine respiratorische Störung vor. Besteht hingegen eine Störung des Stoffwechsels oder der Säureelimination der Niere, ist sie primär metabolischen Ursprungs. Die Messung der einzelnen Parameter sollte in arteriellem Blut bzw. arterialisiertem Kapillarblut durchgeführt werden. Folgende Parameter haben unterschiedliche Aussagekraft und werden zur Interpretation des Säure-Basen-Status herangezogen:

pH-Wert: Er gibt lediglich Auskunft, ob eine Azidose, eine Alkalose oder ein normales Säure-Basen-Gleichgewicht vorliegt. Die Ursache einer Störung wird nicht ersichtlich (Normbereich 7,35 – 7,45).

Arterieller $p\text{CO}_2$: Indikator für respiratorische Störungen, da sich Ventilation und $p\text{CO}_2$ gesetzmäßig wie folgt verhalten: Bei Hyperventilation ist der $p\text{CO}_2$ erniedrigt, der pH-Wert steigt. Liegt eine Hypoventilation vor, steigt der $p\text{CO}_2$ an (Hyperkapnie) und der pH-Wert fällt (Normbereich 35-45 mmHg).

Arterieller $p\text{O}_2$: Verglichen mit dem $p\text{CO}_2$ zeigt der $p\text{O}_2$ ein inverses Verhältnis zur Ventilation: Ein niedriger Wert zeigt eine Hypoventilation, ein hoher Wert eine Hyperventilation an (Normbereich 75-97 mmHg). Kommt es zu einer Erniedrigung des $p\text{O}_2$ bei normwertigem $p\text{CO}_2$, liegt eine respiratorische Partialinsuffizienz vor. Ist zusätzlich der $p\text{CO}_2$ erhöht, spricht man von einer respiratorischen Globalinsuffizienz.

Arterielle O_2 -Sättigung (S_aO_2): Sie beschreibt den prozentualen Anteil der oxygenierten Hämoglobinmoleküle im arteriellen Blut und gibt anhand der Transportkapazität im Blut Auskunft über die Atemfunktion. Die Abhängigkeit vom $p\text{O}_2$ wird durch den sigmoiden Verlauf (S-Form) der Sauerstoffbindungskurve dargestellt. (Normbereich 95-97 %).

Aktuelles Bikarbonat (ABi): Beschrieben wird die Konzentration des Bikarbonats im Plasma. Diese gilt als unspezifischer Parameter, da sie in Abhängigkeit von $p\text{CO}_2$ keiner bestimmten Störung zugeordnet werden kann (Normbereich 24 mmol/l).

Standardbikarbonat (SBi): Es wird die Plasma-Bikarbonatkonzentration unter standardisierten Bedingungen ($p\text{CO}_2 = 40$ mmHg, Temperatur = 37°C) gemessen. Somit besteht keine Konzentrationsabhängigkeit vom aktuellen $p\text{CO}_2$ und es wird ausschließlich der Bikarbonatmetabolismus wiedergegeben. Störungen metabolischer Ursache oder eine renale Kompensation können angezeigt werden (Normbereich 24 mmol/l).

Gesamtpufferbasen (BB): Diese Größe fasst alle Pufferbasen des Blutes zusammen (hauptsächlich Bikarbonat und Proteinate) und ist unabhängig von Schwankungen des $p\text{CO}_2$. Werden beispielsweise infolge einer Hyperkapnie vermehrt Bikarbonat und H^+ -Ionen gebildet, sinken die Proteinate in ihrer Konzentration ab, da sie die anfallenden H^+ -Ionen abpuffern. Die Summe der Gesamtpufferbasen bleibt somit gleich. Abweichungen vom Normwert weisen auf metabolische Störungen hin (Normwert 48 mmol/l).

Base Excess (BE): Der sog. Basenüberschuss beschreibt Abweichungen vom Normwert der BB. Sind diese erhöht, ist der BE positiv und dem Blutsystem müssen Säuren hinzugefügt werden. Bei Abnahme der BB, dem sog. Basendefizit, ist der BE

negativ und es müssen Basen substituiert werden. Die kompensatorische „Rücktitration“ im Blut erfolgt in beiden Fällen bis zum Erreichen der Standardbedingungen ($\text{PCO}_2 = 40 \text{ mmHg}$, Temperatur = 37°C , pH von 7,4). Der Normbereich erstreckt sich von $-2,5$ bis $+2,5 \text{ mmol/l}$.

2.2.4 Kompensationsmechanismen

Auf Abweichungen vom physiologischen pH-Wert reagiert der Organismus mit gegenregulatorischen Kompensationsmechanismen. Ist das metabolische System gestört, verändert die Lunge nach 1 bis 3 Minuten entsprechend die alveoläre Ventilation. Liegt eine Störung des respiratorischen Systems vor, forciert die Niere mit einer Latenzzeit von 48 – 72 Stunden entweder die Protonen- oder Bikarbonatausscheidung. Die Blutpuffersysteme, die praktisch ohne zeitliche Verzögerung pH-Wert Veränderungen entgegenwirken, stellen keine aktive Reaktion des Körpers dar.

Respiratorische Kompensation: Veränderungen des pH-Wertes werden von Chemorezeptoren im Atemzentrum der Medulla oblongata registriert und über lokale Nervenkerne in efferente Signale umgewandelt. Die Lunge erhält somit in kürzester Zeit Informationen, die Atmung den aktuellen Bedingungen anzupassen. Im Falle einer Azidose wird durch eine rhythmische und sehr tiefe Atmung (sog. Kußmaul-Atmung) die CO_2 -Abatmung erhöht, beim Vorliegen einer Alkalose beobachtet man eine Hypoventilation mit Anstieg des pCO_2 .

Metabolische Kompensation: Bei Normabweichungen des arteriellen pCO_2 sind Niere und Leber entscheidende Regulationsorgane. Die Niere kann bei azidotischer Stoffwechsellaage saure Valenzen als freie und titrierbare Säuren eliminieren. Bei bestehender Alkalose scheidet sie vermehrt Bikarbonat aus. Zusätzlich kann über den Ammoniak-Weg die Kompensation verstärkt werden.

In Tabelle 1 sind die primären Störungen des Säure-Basen-Haushalts und deren Kompensationsreaktionen dargestellt:

	Azidose				Alkalose			
	respiratorisch	K	metabolisch	K	respiratorisch	K	metabolisch	K
pH	↓		↓		↑		↑	
pCO ₂	↑		—	↓	↓		—	↑
ABi	↑		↓		↓		↑	
BE	—		↓		—		↑	
SBi	—	↑	↓		—	↓	↑	

Tabelle 1: Primäre Störungen (schwarz) und Kompensationen (rot) des Säure-Basen-Haushalts (in Anlehnung an Klinka, Pape, Silbernagl 2005). Die Pfeile stehen für Erhöhungen bzw. Erniedrigungen. Die Striche zeigen unveränderte Normparameter an. K = Kompensation, pCO₂ = Kohlenstoffdioxid-Partialdruck, ABi = aktuelles Bikarbonat, BE = Base Excess, SBi = Standardbikarbonat.

2.3 Reevaluation: Entstehung einer metabolischen Azidose beim gesunden Sportler

Generell kann eine metabolische Azidose krankhafte Ursachen haben, wie das Vorliegen einer Niereninsuffizienz (gestörte H^+ -Ionen-Elimination) oder eines entgleisten Diabetes mellitus (erhöhte Ketonkörper). Diese Krankheiten bedingen ein vermehrtes Anfallen von H^+ -Ionen, sodass man in diesen Fällen von einer Additionsazidose spricht. Umgekehrt handelt es sich bei übermäßigem Verlust von HCO_3^- über die Niere oder den Darm (im Rahmen einer Diarrhoe) um eine Subtraktionsazidose. Charakteristisch für eine metabolische Azidose ist ein Abfall des Standardbikarbonats und des Base-Excess bei gleichzeitig normwertigen pCO_2 . Beim Gesunden tritt eine metabolische Azidose vor allem bei sportlichen Tätigkeiten mit intensiver muskulärer Arbeit auf. Für den Entstehungsmechanismus dieser anstrengungsinduzierten Azidose galt Jahrzehnte lang das Konstrukt der laktatbedingten Azidose: Demnach entstünde innerhalb der sich kontrahierenden Muskulatur und nach Limitierung des aeroben Stoffwechsels, in der Laktatdehydrogenasereaktion aus Brenztraubensäure Milchsäure, die wiederum direkt in Laktat und ein freies H^+ -Ion dissoziiert. Bedingt durch eine Erhöhung der Laktatproduktion käme es zur H^+ -Ionenakkumulation und folglich zur metabolischen Azidose. Diese Anschauung und insbesondere die Terminologie „Milchsäure“ (lactic acid), die in zahlreichen Lehrbüchern aber auch in Artikeln renommierter Fachzeitschriften vorkommt (Abbis et al. 2005, Requena et al. 2005), wird nicht erst seit kurzem von einigen Autoren (Robergs et al. 2004, Wahl et al. 2009, Hochachka et al. 1983) stark kritisiert und für obsolet erklärt. Im Folgenden wird die aktuelle und weitverbreitete Interpretation der Biochemie schwerpunktmäßig anhand der Arbeit von Robergs et al. (2004) erläutert und gezeigt, dass eine Ursache-Wirkungs-Beziehung zwischen Laktatakkumulation und Azidose unwahrscheinlich ist und vielmehr einer unbewiesenen Theorie entspricht:

Das Endprodukt der Glykolyse, das Pyruvat, enthält eine deprotonierte Carboxylgruppe, die bereits 2 Reaktionsschritte zuvor ohne Dissoziation eines Protons in der Phosphoglyceratkinasereaktion (Abbildung 3) gebildet wurde:

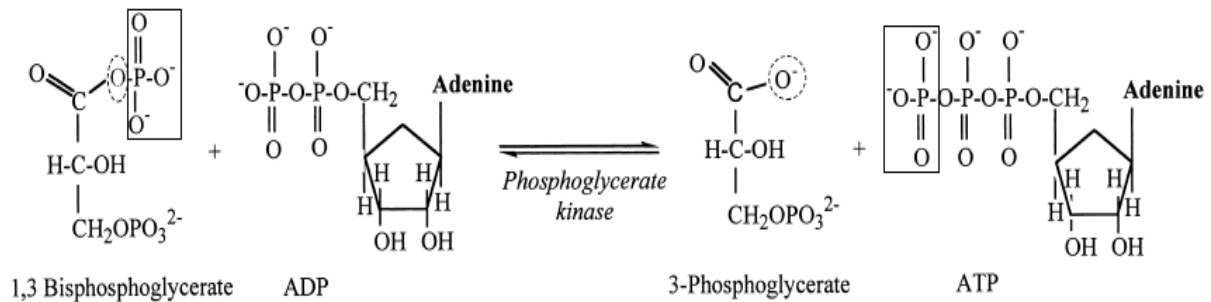


Abbildung 3: Strukturelle Darstellung der Phosphoglyceratkinase-Reaktion mit Edukten und Produkten. Eine Phosphatgruppe (Rechteck) wird vom C1-Atom des 1,3-Bisphosphoglycerat auf ADP übertragen und es entsteht ATP. Zudem wird 3-Phosphoglycerat gebildet und es bleibt eine unprotonierte Carboxylgruppe (Kreis) bestehen (aus Robergs et al. 2004)

Die Carboxylgruppe bleibt während den restlichen Glykolyse-schritten unprotoniert und kann somit auch bei der Entstehung von Laktat kein Proton freisetzen. Hinzu kommt, dass Pyruvat aufgrund seiner mesomeren Grenzstrukturen (wechselnde Elektronenkonfiguration mit 2 Extremzuständen) eine sehr stabile COO^- -Gruppe aufweist und eine Protonierung daher äußerst selten vorkommt. In der Laktatdehydrogenasereaktion (LDH-Reaktion) kann somit de facto keine „Milchsäure“ gebildet werden, sondern nur Laktat (Abbildung 4). Zudem wird durch die Produktion von Laktat ein H^+ -Ion aus dem Zytosol abgepuffert (Abbildung 4). Daher erscheint die negative Sichtweise der Laktatproduktion als grundlegende Ursache für die muskuläre und extrazelluläre Azidose nicht sinnvoll.

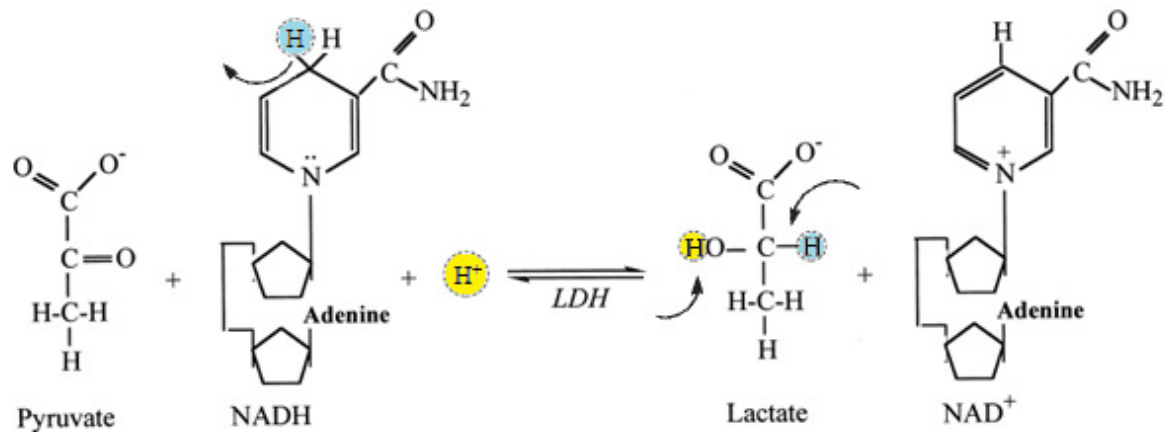


Abbildung 4: Strukturelle Darstellung der LDH-Reaktion mit Edukten und Produkten. Zwei Elektronen und ein Proton (blau) werden von NADH zusammen mit einem weiteren Proton aus dem Zytosol (gelb) auf Pyruvat übertragen. Dadurch wird Pyruvat zu Laktat reduziert. Somit konsumiert die LDH-Reaktion ein Proton aus dem Zytosol (aus Robergs et al. 2004)

In der LDH-Reaktion wird Pyruvat durch die Anlagerung von zwei Elektronen und einem Proton von NADH sowie einem Proton aus dem Zytosol reduziert. Somit wird in jeder Reaktion ein H^+ -Ion konsumiert. Bei kataboler Stoffwechsellaage können anfallende Protonen auf diese Weise effektiv abgefangen werden. Da die Quelle der Protonenfreisetzung und damit die Ursache der metabolischen Azidose bei intensiver muskulärer Arbeit nicht die LDH-Reaktion ist, bleibt die Frage woher die Protonen kommen.

Robergs et al. (2004) sehen in der Hydrolyse von nicht-mitochondrialem ATP (Abbildung 5) die Hauptursache einer zytosolischen Anhäufung von Protonen, deren Transport über die Zellmembran ins Blut zur metabolischen Azidose führt.

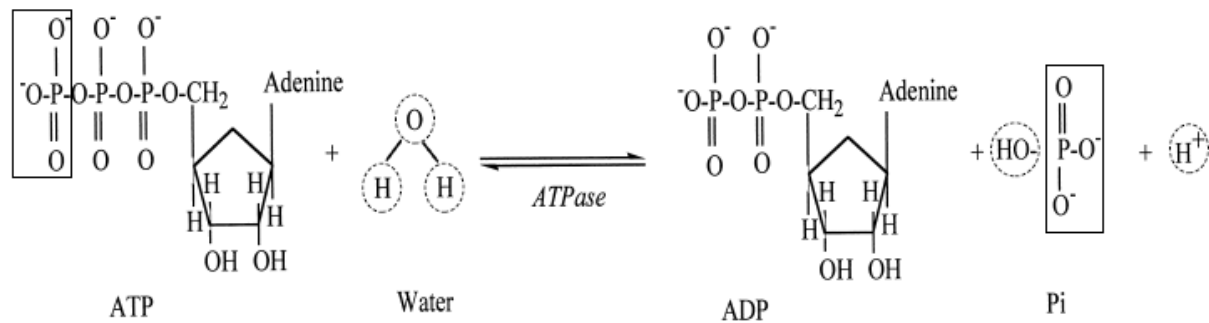


Abbildung 5: Strukturelle Darstellung der ATP-Hydrolyse mit Edukten und Produkten. Durch Bindung einer OH-Gruppe ans terminale Phosphat (Rechteck) des ATP wird das Wassermolekül (H_2O) gespalten und ein Proton freigesetzt (rechts eingekreist). Zudem entstehen ADP und anorganisches Phosphat (aus Robergs et al. 2004)

Befinden sich Glykolyse und mitochondriale Respiration im Fließgleichgewicht (steady state) können die Produkte der ATP-Hydrolyse (ADP, anorganisches Phosphat, H^+ -Ionen) nach dem Transport ins Mitochondrium wieder verwertet werden. ADP und anorganisches Phosphat (P_i) werden als Substrate zur oxidativen Phosphorylierung herangezogen und die H^+ -Ionen dienen der Aufrechterhaltung des mitochondrialen transmembranären Protonengradienten. Übersteigt unter non-steady-state-Bedingungen der ATP-Bedarf die mitochondriale ATP-Produktion, wird vermehrt nicht-mitochondriales ATP gebildet und gespalten. Folglich ist die zytosolische ATP-Hydrolyse-Rate gegenüber der Rate der mitochondrialen Verwertungsmechanismen erhöht. Von den anfallenden Hydrolyse-Produkten im Zytosol akkumulieren besonders die H^+ -Ionen, da ADP zunehmend als Substrat der Adenylat-Kinase und Creatin-Kinase herangezogen wird und P_i (HPO_4^-) aufgrund seines günstigen pK_s -Wert von 6,82 (zellulärer pH-Bereich $\sim 6,1$ bis $7,1$) einerseits als Puffer fungiert und andererseits als Substrat der Glykogenolyse benötigt wird. Die Konzentration des P_i steigt deshalb nicht proportional, sondern deutlich weniger, zur ATP-Umsatzrate an, sodass seine puffernde Funktion nur einen geringen Einfluss auf die Hauptquelle der Protonenfreisetzung, die ATP-Hydrolyse, hat. Für die Protonen lässt sich jedoch festhalten, dass sie proportional zur ATP-Umsatzrate ansteigen, wenn intrazelluläre Puffermechanismen und der Transport über die Zellmembran erschöpft sind. Somit stellt die Hydrolyse von nicht-mitochondrialem ATP bei intensiven körperlichen Belastungen vermutlich die Hauptquelle für H^+ -Ionen-Akkumulation und konsekutive metabolische Azidose dar.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass bei Zunahme des anaeroben Stoffwechsels eine Produktion von Milchsäure anhand der in Abbildung 3 und 4 dargestellten biochemischen Reaktionen unwahrscheinlich ist. Als Ursache für die unter körperlicher Belastung entstehende metabolische Azidose ist daher eher die Hydrolyse von nicht-mitochondrialem ATP und nicht die LDH-Reaktion anzusehen. Dennoch können hohe Laktatwerte mit einer Azidose einhergehen, ohne dafür ursächlich zu sein. Am ehesten zieht eine Azidose eine Laktatakkumulation nach sich. Ein gesteigerter ATP-Verbrauch (H^+ -Ionenakkumulation) bedingt eine höhere ATP-Produktion, die unter anaeroben Umständen zu einer gesteigerten Laktatproduktion führt.

2.4 Forschungsdefizit

Entgegen den zahlreichen Studien über die Effekte von Natriumbikarbonat (Nabi) auf die körperliche Leistungsfähigkeit bei kurzzeitigen, hochintensiven und teils supramaximalen Belastungsformen in verschiedenen Sportarten, existieren nur wenige Arbeiten (Stephens et al. 2002, McNaughton et al. 1999, Mitchell et al. 1990), welche die Wirkung von Nabi auf die Langzeit-Ausdauerleistungsfähigkeit, insbesondere auf dem Fahrradergometer, untersuchten. Bisher wird der leistungssteigernde Effekt von Nabi kontrovers diskutiert.

2.4.1 Kurzzeitige, hochintensive Belastungen

Bei wiederholten Sprints auf dem Fahrradergometer beobachteten Costill et al. (1984) und Lavender et al. (1989) eine Leistungsverbesserung unter Nabi, während Katz et al. (1981) in einer 1-2 minütigen supramaximalen Ausbelastung ebenso wie Kozak-Collins et al. (1994) bei 1-minütigen Sprints bis zur Erschöpfung keinen Benefit von Nabi feststellten. Auch in anderen Sportarten gibt es widersprüchliche Resultate: Einerseits berichteten Goldfinch et al. (1988) über verbesserte Sprintzeiten unter Nabi bei 400-Meter-Läufern während Kindermann et al. (1977) auf dieser Laufdistanz keine signifikanten Zeitunterschiede beobachteten. Des Weiteren berichteten Lindh et al. (2008) eine Zeitverbesserung unter Nabi im 200-Meter Freistilschwimmen,

während Joyce et al. (2012) über die gleiche Distanz keine Leistungssteigerung feststellten. Fasst man die positiven Effekte von Nabi auf die körperliche Leistungsfähigkeit zusammen, wird ersichtlich, dass sie größtenteils bei intensiven Belastungen mit einer Dauer von 1-10 Minuten auftreten (Cairns et al. 2006). Für diese Belastungsformen wird vermutet, dass adäquate Senkungen des intramuskulären pH-Wertes die muskuläre Arbeit limitieren, sodass im Gegenzug die Verabreichung von Natriumbikarbonat den Ermüdungsprozess hinauszögern könnte (Costill et al. 1984).

2.4.2 Langzeitige, intensive Belastungen

Im Gegensatz zu den genannten Beispielen für kurzzeitige Belastungssituationen, lassen sich die wenigen Arbeiten über die Effekte von Nabi auf die Langzeit-Ausdauerleistungsfähigkeit nicht so gezielt vergleichen, da sie sich stets in ihren Studienprotokollen durch Belastungsintensität, Testzeit, Sportart oder Fitnesszustand der Probanden unterscheiden. Am ehesten ist der Vergleich der zwei fahrradergometrischen Ausdauerstudien von McNaughton et al. (1999) und Stephens et al. (2002) sinnvoll, da dort neben der gleichen Belastungszeit (~ 60 Minuten) auch der Trainingszustand der Teilnehmer ($\text{VO}_{2\text{max}}$: $67,3 \pm 3,3 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ vs. $63,4 \pm 2,0 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$) annähernd übereinstimmte. McNaughton et al. beobachteten unter Nabi eine Leistungssteigerung um 14% der innerhalb von 60 Minuten maximal zu erbringenden Arbeit. In der Studie von Stephens et al. sollten die Probanden versuchen, die Arbeit einer 30-minütigen Belastung in einem sofort anschließendem Testlauf schneller zu reproduzieren. Es zeigte sich zeitlich und somit in der Leistungsfähigkeit kein signifikanter Unterschied, sodass die Gesamttestzeit knapp 60 Minuten betrug. Weitere fahrradergometrische Langzeit-Ausdauerstudien beinhalteten entgegen den bereits genannten, intensitätssteigernde oder intermittierende Belastungsformen: Die entsprechenden Arbeitsgruppen (Price et al. 2003, Jones et al. 1977, Sutton et al. 1981) konnten alle eine Leistungsverbesserung unter Nabi feststellen. Zudem führen die Probanden bei Mitchell et al. (1990) in einem Open-End-Test sowohl mit Nabi- als auch mit NaCl-Lösung länger als ohne. Jedoch gab es keinen Fahrzeitunterschied zwischen beiden Lösungen.

Tabelle 2 fasst die bisherigen fahrradergometrischen Studien im Langzeit-Ausdauerbereich zusammen:

Studie	Probanden	VO _{2peak} (ml·min ⁻¹ ·kg ⁻¹)	Nabi-Dosis (g·kg ⁻¹)	Leistungsverbesserung
McNaughton et al. (1999)	n=10	67,3 ± 3,3	0,3	ja
Stephens et al. (2002)	n=7	63,4 ± 2,0	0,3	nein
Mitchell et al. (1990)	n=8	~ 48,0	0,15*	ja
Price et al. (2003)	n=8	~ 59,4	0,3	ja
Sutton et al. (1981)	n=5	48,7 ± 6,2	0,3	ja
Jones et al. (1977)	n=5	49,0 ± 13,4	0,3	ja
Diese Arbeit (2011)	n=21	65,7 ± 9,7	0,3	ja

* entspricht der verabreichten 1,3%igen Infusion

Tabelle 2: Vergleich bisheriger fahrradergometrischer Studien über die Effekte von Nabi im Langzeit-Ausdauerbereich ; Mittelwerte und Standardabweichungen.

Obwohl 5 der 6 genannten fahrradergometrischen Langzeit-Ausdauerstudien mit Nabi eine Leistungsverbesserung erreichten, handelte es sich bei 4 Studien um untrainierte Probanden. Dieses Probandenkollektiv erscheint jedoch aus folgenden Gründen für die Beurteilung eines Effekts von Natriumbikarbonat ungünstig zu sein: Zum einen haben Untrainierte eine niedrigere Pufferkapazität als Trainierte (Requena et al. 2005), sodass eher mit einem Benefit bei Applikation von Nabi zu rechnen ist. Radsporttrainierte Athleten scheinen durch ihre bessere aerobe Kapazität, Bewegungsökonomie sowie ihrer Gewöhnung an intensive, submaximale Ausdauerbelastungen für die Reproduzierbarkeit von Interventionsstudien im Bereich Langzeit-Ausdauer geeigneter zu sein. Daher wurde bei der Rekrutierung der Probanden vor allem darauf geachtet, dass sie radsportlich trainiert und aufgrund ihres Trainingspensums (mind. 8 Stunden pro Woche) eine gute Langzeit-

Ausdauerleistungsfähigkeit aufwiesen. In keiner der oben genannten 6 Studien wurden mehr als 10 Probanden untersucht, was die statistische Power (im Fall negativer Ergebnisse) und die externe Validität weiterhin schmälert. Daher besteht in der Erforschung des Einflusses von Nabi auf die Langzeit-Ausdauerleistungsfähigkeit auf dem Fahrradergometer, aber auch bei anderen Belastungsarten, ein Defizit, dass einer Aufklärung durch Studien mit ausreichender Probandenzahl und gut trainierten, radsportlerfahrener Athleten bedarf.

2.5 Studienziel und Hypothesen

Ob auch bei langzeitigen Ausdauerbelastungen, entsprechend kurzzeitigen intensiven Beanspruchungen, pH-Wert-Senkungen zu Alterationen der muskulären Homöostase führen und daher die Wirkung von Nabi einen ergogenen Einfluss haben könnte, ist bisher nicht eindeutig zu beantworten. Möglicherweise kommen auch andere Wirkmechanismen in Frage. Daher wurde in vorliegender Studie eine Ausdauerbelastung gewählt, die zunächst 30 Minuten im aeroben Bereich (95% IAS) lag und durch Steigerung der Intensität (110% der IAS) eine anaerobe Situation erzeugen und zur raschen körperlichen Ermüdung führen sollte. Neben diesem Open-End-Test wurde zur Bestimmung der IAS ein Stufentest durchgeführt, welcher zusätzlich dazu genutzt wurde, Einflüsse von Nabi im Hinblick auf pH-Wert-Verhalten, Laktatkinetik und Leistungsveränderung bei maximalen Belastungen beurteilen zu können. Primäres Ziel der vorliegenden Studie war es jedoch, die Effekte von Natriumbikarbonat auf die Langzeit-Ausdauerleistungsfähigkeit, gemessen durch die Fahrzeit bis zur Erschöpfung, bei gut trainierten Radsportlern zu untersuchen.

Die Vorgabe den Open-End-Test im Intensitätsbereich 110% IAS bis zur Erschöpfung fortzuführen, sollte zu einer starken körperlichen Verausgabung und konsekutiver Störung der muskulären Homöostase führen. Daher lautete für den Open-End-Test die Ausgangshypothese wie folgt:

H₁: Natriumbikarbonat führt zu einer längeren Fahrleistung bzw. einem späteren Belastungsabbruch

In Anlehnung an die bisherigen Erkenntnisse über die Einflüsse von Nabi bei maximalen, kurzzeitigen Belastungen (Carr et al. 2011, Lindermann et al. 1994) wurden für den Stufentest folgende Ausgangshypothesen formuliert:

Natriumbikarbonat führt

H₂: - zu keiner Änderung der IAS

H₃: - zu einer Zunahme der maximalen Leistung

3 Methodik

3.1 Studiendesign

Unter der Einnahme einer Natriumbikarbonatlösung (Nabi) oder einer Natriumchloridlösung (Placebo), wurde bei Anwendung eines cross-over designs (Abbildung 6) je ein Stufentest und im Anschluss je ein Open-End-Test auf einem elektronisch gebremsten, drehzahlunabhängigen Fahrradergometer (Excalibur Sport, Lode, Groningen, Niederlande) durchgeführt. Die Datenerfassung der vorliegenden Studie fand im Zeitraum von Mai 2011 bis Dezember 2011 am Institut für Sport- und Präventivmedizin der Universität des Saarlandes statt. Die Studie folgte den Vorlagen der Ethikkommission der Universität des Saarlandes. Die Fahrzeit bis zur Erschöpfung in den Open-End-Tests wurde als Hauptzielparameter herangezogen.

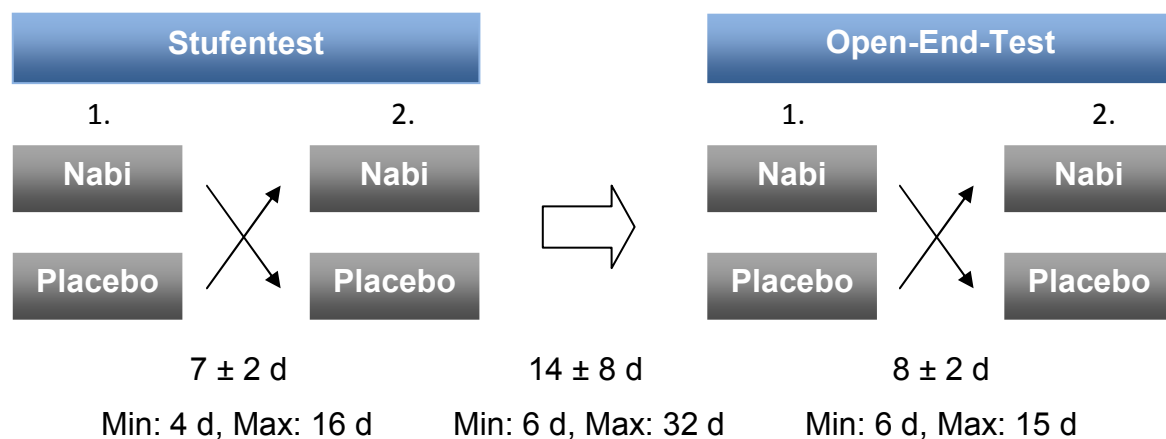


Abbildung 6: Schematische Darstellung des Studiendesigns. Sowohl die beiden Stufentests als auch die Open-End-Tests erfolgten jeweils nach Applikation einer Natriumbikarbonatlösung (Nabi) oder einer Natriumchloridlösung (Placebo), d = Tage. Mittelwerte und Standardabweichungen, Min = Minimum, Max = Maximum.

3.2 Testdurchführung

Während allen Belastungstests wurden Atemgasparameter mittels Spirometrie aufgezeichnet. Der Stufentest diente der Erfassung der testspezifischen maximalen Sauerstoffaufnahme ($\text{VO}_{2\text{peak}}$), der Bestimmung der individuellen anaeroben Schwelle (Stegmann et al. 1981), sowie der Überprüfung der geforderten Mindestleistung (s.u.) zum Einschluss in die Studie.

3.2.1 Timing

Als testfreies Intervall wurden 7 Tage jeweils zwischen den Stufen- bzw. Open-End-Tests und 14 Tage zwischen beiden Testverfahren angestrebt, um Veränderungen des Trainingszustands gering zu halten.

3.2.2 Standardisierung

Die Belastungstests erfolgten für jeden Probanden zur gleichen Tageszeit und bei konstanter Raumtemperatur (22°C). Individuelle Einstellungen am Fahrradergometer, Maskengröße sowie die Verwendung von eigenen Pedalsystemen wurden protokolliert und stets beibehalten. Die Probanden wurden angewiesen am Abend vor dem Test kohlenhydratreich zu essen und auf alkohol- und koffeinhaltige Getränke einen Tag vorher sowie am Testtag zu verzichten. Somit konnte ein annähernd gleicher Ernährungsstatus und ausreichender Glykogenvorrat sichergestellt und Einflussfaktoren auf die körperliche Leistungsfähigkeit minimiert werden.

3.2.3 Testvorbereitung

Zweieinhalb Stunden vor Testbeginn erschienen die Probanden am Institut und bekamen zunächst eine venöse Blutentnahme (Vena mediana cubiti), um einerseits gesundheitliche Risiken auszuschließen und andererseits den Hämoglobin-Wert zu bestimmen, der zur Messgenauigkeit der Blutgasanalyse (BGA) benötigt wurde. Eine BGA aus dem hyperämischen Ohrläppchen erfolgte direkt im Anschluss. Zwei Stunden vor dem Test erhielten die Probanden doppelblind randomisiert, entweder Natriumbikarbonat in der Dosis $0,3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ oder 4 g Natriumchlorid, jeweils gelöst in 0,7 Liter entkalktem Leitungswasser, zu trinken. Beide Lösungen sollten portioniert und innerhalb von einer Stunde eingenommen werden, sodass in der letzten Stunde vor Testbeginn noch die Phase der gastrointestinalen Resorption abgewartet werden konnte. Unmittelbar vor dem Start wurde neben der Blutlaktatkonzentration (BLa) in Ruhe eine weitere BGA abgenommen.

3.2.4 Untersuchungen

3.2.4.1 Stufentest

Beim Stufentest handelte es sich um eine erschöpfende Fahrradspiroergometrie, mit der Vorgabe von mindestens 4, jedoch maximal 8 Stufen á 50 Watt. Frauen starteten bei einer Ausgangsleistung von 50 Watt, Männer abhängig vom Trainingszustand und Körpergewicht bei 100 Watt bzw. 150 Watt (Abbildung 7). Die Belastung wurde alle 3 Minuten um 50 Watt gesteigert und die Probanden wurden angewiesen in sitzender Position eine Pedaltrittfrequenz von 60-80 Umdrehungen pro Minute ($\text{U} \cdot \text{min}^{-1}$) aufrecht zu erhalten. Der Untersucher forderte, die in dieser Hinsicht erfahrenen Teilnehmer auf, sich bis an die individuelle Leistungsgrenze auszubelasten. Zur mentalen Unterstützung wurden die Probanden besonders gegen Testende verbal motiviert.

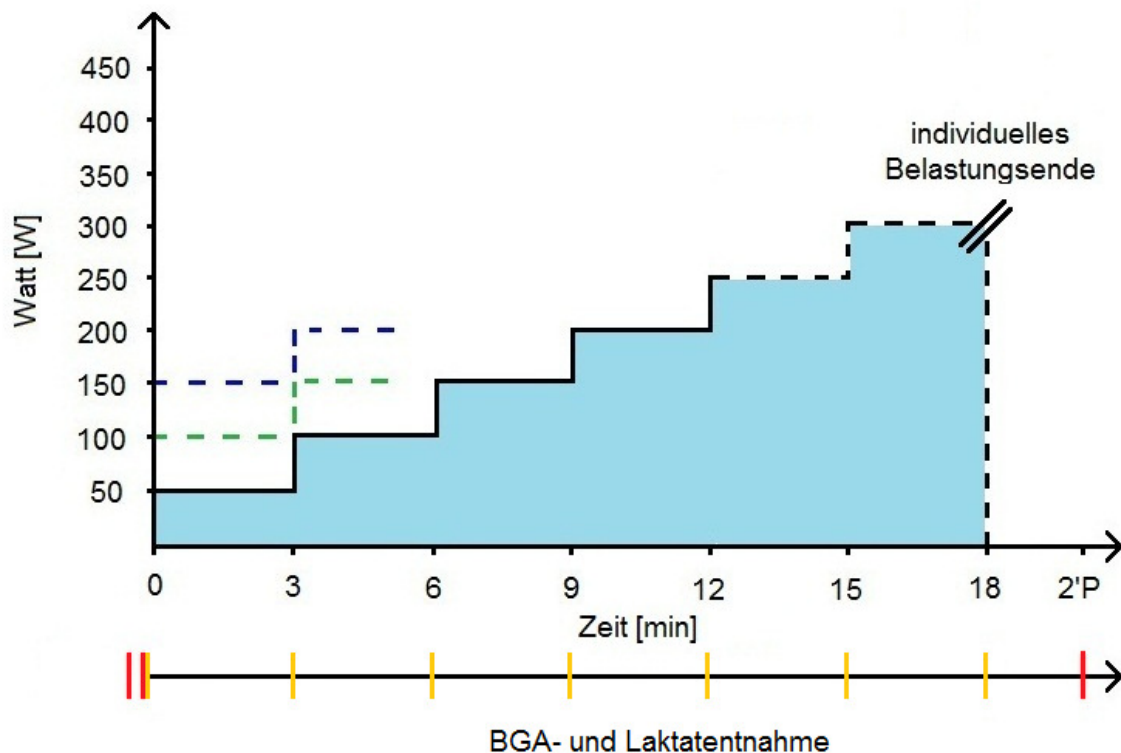


Abbildung 7: Schematische Darstellung des Stufentests. Steigerung der Belastungsintensität alle 3 Minuten um 50 Watt. Frauen starteten bei 50 Watt (schwarze Linie), Männer bei 100 Watt (grün gestrichelt) bzw. 150 Watt (blau gestrichelt). Vor Einnahme der Testlösung (Nabi oder Placebo), unmittelbar vor dem Test und 2 Minuten nach dem Test (2'P) wurde eine BGA entnommen (rote Striche auf zweiter Zeitachse). Zusätzlich wurde die BLA (gelbe Striche auf zweiter Zeitachse) kurz vor dem Test, am Ende jeder Stufe, bei Belastungsende (schwarzer Doppelstrich) sowie in der 10 minütigen Nachbelastungsphase (1., 3., 5., 7. und 10. Minute) bestimmt (nicht dargestellt).

Der Belastungsabbruch war definiert als das Unterschreiten der Trittfrequenz von $50 \text{ U} \cdot \text{min}^{-1}$ für mehr als 10 Sekunden sowie durch subjektive Erschöpfung. Während der 10-minütigen Nachbelastungsphase, die durchgehend im Sitzen stattfand, entsprach die erste Minute einer aktiven (Widerstand der ersten Stufe) und die restliche Zeit einer passiven Erholung. Die aus der BLA im Placebo-Stufentest ermittelte Leistung an der individuellen anaeroben Schwelle (P_{IAS}) wurde als Intensitätsmaß für die Konzipierung des Open-End-Tests verwendet.

3.2.4.2 **Open-End-Test**

Um Aussagen der Wirksamkeit von Natriumbikarbonat auf die Langzeit-Ausdauerleistungsfähigkeit von gut trainierten Radfahrern treffen zu können, wurde ein spiroergometrischer Dauertest, bestehend aus 2 Intensitätsstufen, wie folgt konstruiert:

Zunächst sollte über 30 Minuten eine knapp unterschwellige Leistung von 95 % der IAS erbracht und im Anschluss, nach Erhöhung der Belastungsintensität auf 110 % der IAS, bis zur körperlichen Erschöpfung weiter gefahren werden (Abbildung 8).

Zur Vorbeugung muskulärer Verletzungen bei der anfänglich ungewohnt hohen Belastungsintensität und zur Einstellung plausibler spirometrischer Ruhewerte wurde den Probanden vorab eine 2-minütige Aufwärmphase auf dem Fahrradergometer ohne Widerstand gewährt. Der Bereich der geforderten Trittfrequenz, die Abbruchkriterien und die Nachbelastungsphase entsprachen den Vorgaben im Stufentest.

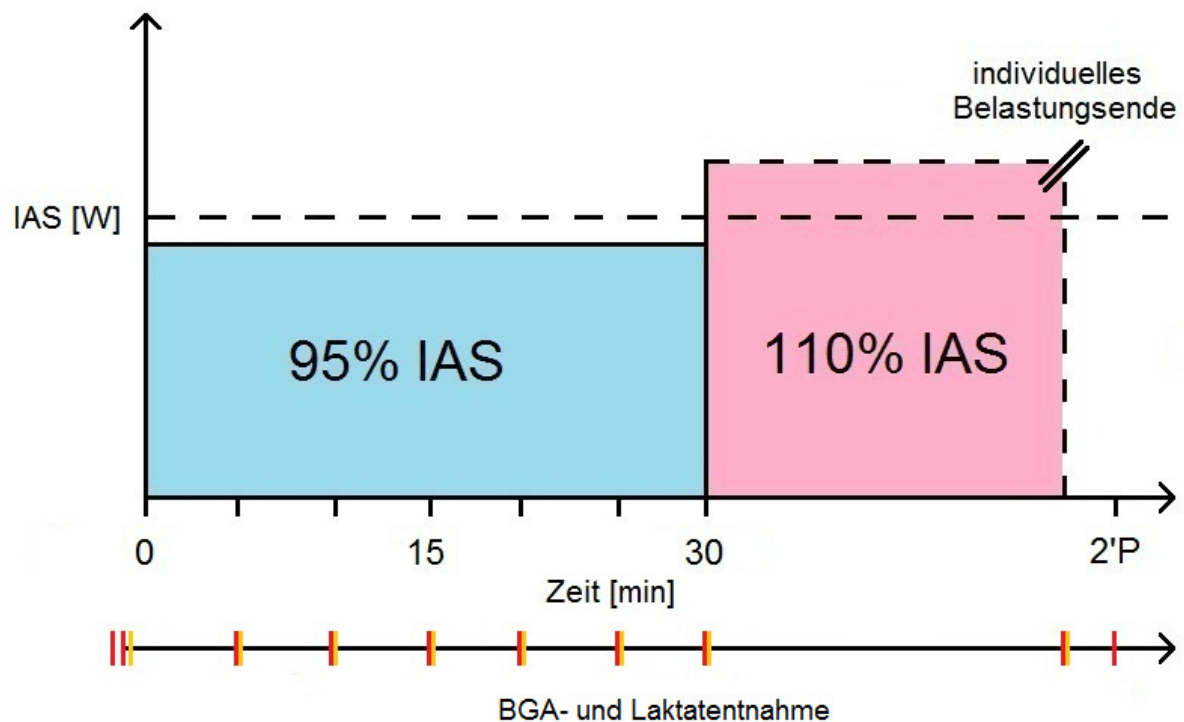


Abbildung 8: Schematische Darstellung des Open-End-Tests. Bis zur 30. Minute betrug die Belastungsintensität 95% der IAS (blau). Im Anschluss wurde auf 110% der IAS (rosa) erhöht. W = Watt. Der Test wurde solange fortgeführt, bis es zur individuellen körperlichen Erschöpfung kam (Doppelstrich). Vor Einnahme der Testlösungen (Nabi oder Placebo), unmittelbar vor dem Test, alle 5 Minuten, bei Belastungsende und 2 Minuten nach dem Test (2'P) wurde eine BGA entnommen (rote Striche auf zweiter Zeitachse). Die BLa wurde vor dem Test, alle 5 Minuten, bei Belastungsende und in der 10-minütigen Nachbelastungsphase (1., 3., 5., 7. und 10. Minute) bestimmt (nicht dargestellt).

Während der Belastung konnten die Probanden als Feedback, analog zum gewohnten Training, Fahrzeit und Herzfrequenz auf einer Pulsuhr mitverfolgen. Den wichtigsten Parameter zur Evaluierung der Langzeit-Ausdauerleistungsfähigkeit stellte in dieser Testkonstruktion die Fahrzeit bis zur körperlichen Erschöpfung dar.

3.3 Probanden

21 ausdauertrainierte Probanden (16 männlich, 5 weiblich) im Alter von 18 – 47 Jahren, nahmen an der Studie teil. Die anthropometrischen Daten sind in Tabelle 3 aufgeführt. Die Stichprobe setzte sich aus 9 Rennradfahrern, 9 Mountainbikern und 3 Triathleten zusammen. Einschlusskriterium war eine Mindestleistung auf dem Fahrradergometer im Stufentest von $4,5 \text{ Watt} \cdot \text{kg}^{-1}$ für Männer bzw. $4,0 \text{ Watt} \cdot \text{kg}^{-1}$ für Frauen. Das Mindestalter zur Teilnahme an der Studie betrug 18 Jahre, ein Altersmaximum wurde nicht festgelegt. Um kardiologische und pulmonale Grunderkrankungen weitestgehend auszuschließen, erhielten alle Probanden eingangs ein Ruhe-EKG, eine Messung des Ruhe-Blutdrucks im Liegen sowie eine Lungenfunktionsuntersuchung. Zusätzlich wurden die Teilnehmer während ihres ersten Tests elektrokardiographisch überwacht. Während der gesamten Testreihe gab es anamnestisch und klinisch keine gesundheitlichen Einschränkungen. Außer Kontrazeptiva bei den Frauen, wurden keine Medikamente eingenommen. Im Vorfeld der Studie gaben die Teilnehmer nach ausführlicher Aufklärung ihr schriftliches Einverständnis. Alle Probanden nahmen unentgeltlich an der Studie teil.

	Alter [Jahre]	Größe [cm]	Gewicht [kg]	BMI [kg/m^2]
MW \pm SD	24 ± 8	178 ± 7	$65,7 \pm 7,9$	$21,3 \pm 1,7$
Min - Max	18 - 47	159 – 191	50 – 85	17,1 – 23,0

Tabelle 3: Anthropometrische Daten aller Probanden (n =21), MW = Mittelwerte, SD = Standardabweichungen, Min = Minimum, Max = Maximum.

3.4 Messmethodik

3.4.1 Anthropometrische Daten

Die Körpergröße der Probanden wurde im Stehen, bei aufrechter Körperhaltung und zusammengestellten Füßen, an einer Wand des Untersuchungsraumes mit einem Zollstock gemessen, wobei der Ablesepunkt mittels einer Wasserwaage überprüft wurde. Das Körpergewicht wurde barfuß auf einer Personenwaage in Sportbekleidung (Radlerhose, Trikot) vor dem Trinken der jeweiligen Testlösung gemessen.

3.4.2 EKG und Herzfrequenzbestimmung

Zum Ausschluss kardialer Kontraindikationen wurde noch vor dem ersten Belastungstest ein 12-Kanal-Ruhe-EKG, bestehend aus der Extremitätenableitung nach Einthoven sowie der Brustwandableitung nach Wilson, abgeleitet. Um etwaige Ischämiezeichen der kardialen Blutversorgung aufzudecken, war eine elektrokardiographische Überwachung während des 1. Belastungstests obligat. Die Aufzeichnung begann unmittelbar vor dem Test und wurde bis zur 5. Minute in der Nachbelastung weitergeführt. Die Herzfrequenz wurde mit Hilfe eines EKG-Lineals alle 3 Minuten, bei Abbruch und in der 1., 3. und 5. Minute der Nachbelastung gemessen. In den restlichen Tests wurde die Herzfrequenz mittels Pulstester der S-Serie der Firma Polar (Kempele, Finnland) aufgezeichnet. Im Anschluss konnte die Herzfrequenz mit der Software Polar ProTrainer 5 ausgelesen werden.

3.4.3 Blutdruckmessung

Bei Erstvorstellung der Probanden wurde der Blutdruck nach 10-minütiger Ruhephase im Liegen beidseits an den Oberarmen, mit einer manuellen Blutdruckmanschette nach Riva Rocci gemessen. Beide Werte wurden gemittelt und unterschieden sich bei allen Probanden nicht um mehr als 5 mmHg systolisch und diastolisch. Zudem erfolgte aus gesundheitlicher Indikation während dem 1. Stufentest alle 3 min und zur 5. Nachbelastungsminute eine Blutdruckmessung

3.4.4 Bestimmung der Blutlaktatkonzentration

Vorbereitend zur Laktatbestimmung wurde ein Ohrläppchen der Probanden mit Finalgon® (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Ingelheim, Deutschland) zur Hyperämisierung angeregt und nach 5 Minuten Wartezeit desinfiziert. Nach Stichinzision mit Hilfe einer Lanzette wurde aus dem Ohrläppchen arterialisiertes Kapillarblut mittels einer 20 µl end-to-end Kapillare abgenommen. Anschließend wurde die Probe in einem Probengefäß mit 1ml Hämolyselösung versetzt und auf Basis eines enzymatisch-amperometrischen Messverfahrens im Labor ausgewertet (Super GL, Firma Rolf Greiner Biochemica, Flacht, Deutschland).

3.4.5 Blutgasanalyse

Aus arterialisiertem Kapillarblut wurden folgende Parameter untersucht: pO_2 , pCO_2 , pH-Wert, O_2 -Sättigung, Standardbikarbonat, Base Excess. Analog zur Laktatbestimmung wurden für die Analyse der Blutgase, am jeweils anderen Ohrläppchen, die gleichen Vorbereitungsmaßnahmen (s.o.) getroffen. Die Entnahme der Blutprobe erfolgte mit 200 µl end-to-end Kapillaren. Im Anschluss wurde die Probe an die Einsaugvorrichtung eines Blutgasmessgeräts (ABL 5 Blutgassystem, Radiometer GmbH, Willich, Deutschland) adaptiert und nach manueller Eingabe des individuellen Hämoglobin-Wertes auf die o.g. Blutgasparameter analysiert. In wenigen Fällen verweilte die Blutprobe aufgrund von Kalibrations- und Spülvorgängen des Messgeräts für maximal 5 Minuten in den heparinisierten

Kapillaren. Durch zusätzliche Verschlusskappen und die Einbringung eines Metallstics konnte die Probe zwischenzeitlich geschüttelt werden, sodass eine Gerinnung der Probe verhindert wurde. Die gemessenen Blutgasparameter sollten näherungsweise die Verhältnisse im arteriellen Blut wiedergeben und wurden demnach interpretiert.

3.4.6 Spirometrie

Bei allen Belastungstests wurden die Atemgasparameter mit dem Mischkammer-Spiroergometriegerät MetaMax II (Cortex, Biophysik GmbH, Leipzig, Deutschland) kontinuierlich erfasst. Zur Optimierung der Messgenauigkeit durchlief das Gerät an jedem Testtag eine 20-minütige Aufwärmphase, bevor die Kalibration durchgeführt wurde. Die Volumenkalibration erfolgte mit einer 3-Liter-Eichpumpe. Bei der Gaskalibration wurde zunächst die Umgebungsluft und anschließend ein spezielles Eichgas gemessen (2-Punkt-Kalibration). Während eines Belastungstests atmeten die Probanden über Mund und Nase durch eine luftdichte und am Kopf fixierte Hans-Rudolph-Gesichtsmaske. Ein- und Ausatmung waren somit nur durch den aufgesetzten Triple-V-Volumensensor möglich. Unmittelbar vor einem Test wurde erneut eine Messung der Raumluft durchgeführt, die in der Regel maximal 3 Minuten andauerte und den Zweck verfolgte, konstante O_2 - und CO_2 -Werte zu erhalten, da diese die Basis für die Berechnung der VO_2 und VCO_2 -Werte darstellen. Durch einen Infrarotsensor konnte die Drehzahl des Triple-V-Volumensensors ermittelt und somit das Atemminutenvolumen (VE) bestimmt werden. Die ausgeatmete Luft gelang über ein Nafion-Trockenschlauchsystem in eine 30-ml-Mischkammer und wurde dort alle 10 Sekunden auf O_2 - und CO_2 -Konzentrationen analysiert. Dabei diente eine Zirkoniumzelle der O_2 -Messung, ein Infrarot-Analysator der CO_2 -Bestimmung. Für die Berechnung der VO_2 wurde die Differenz zwischen dem O_2 -Gehalt der Umgebungsluft und der Ausatemluft mit dem Atemminutenvolumen multipliziert. Analog dazu erfolgte die Berechnung der VCO_2 aus den Konzentrationen von CO_2 aus Expiration und Raumluft.

Während der Belastung wurden die Messgrößen VE, VO_2 , VCO_2 und RQ (Respiratorischer Quotient) kontinuierlich via Monitoring auf Plausibilität überprüft. Die Daten wurden automatisch auf einem Computer gespeichert und konnten nach der Belastung mit der MetaMax Analyse Software ausgewertet werden.

3.5 Berechnung von Kenngrößen

Vor der Auswertung wurden alle Parameter auf Plausibilität überprüft, wobei keine nennenswerten Auffälligkeiten beobachtet werden konnten.

3.5.1 Stufentest

Folgende leistungsdagnostische Parameter wurden ermittelt:

Testspezifische maximale Sauerstoffaufnahme (VO_{2peak}), testspezifisches maximales Atemminutenvolumen (VE_{max}), testspezifischer maximaler Respiratorischer Quotient (RQ_{max}), maximale Leistung (P_{max}), testspezifische maximale Herzfrequenz (HF_{max}), testspezifische maximale Laktatkonzentration im Blut (La_{max}), Leistung an der IAS (P_{IAS}).

Das Messintervall der spirometrischen Daten lag bei 10 Sekunden. Zur Berechnung der VO_{2peak} wurden die drei höchsten aufeinander folgenden VO_2 -Werte kurz vor bzw. zum Zeitpunkt des Belastungsabbruchs gemittelt. Nach gleichem Schema erfolgte die Bestimmung des RQ_{max} und des VE_{max} . In der graphischen Darstellung des VO_2 -Verlaufs (Abbildung 10) wurde die Abszisse in 3-Minuten-Intervalle (Stufen) unterteilt. Beendete ein Proband mindestens die Hälfte der letzten Stufe, wurden die VO_2 -Werte dem Wert dieser Stufe zugeteilt, andernfalls dem Wert der nächst tieferen Stufe. Die P_{max} resultierte aus der Fahrzeit der höchsten Belastungsstufe. Bei Absolvierung der kompletten Stufendauer von 3 min wurde die Wattzahl für P_{max} übernommen. Kam es bei dieser Stufe zu einem früheren Abbruch, musste P_{max} interpoliert werden. Die HF_{max} wurde bei Belastungsabbruch im ersten Test aus dem EKG-Streifen ermittelt und im zweiten Test vom Pulstester abgelesen. La_{max} war definiert als die maximale Blutlaktatkonzentration während der Belastung. Aufgrund der verzögerten Laktatausschwemmung aus der Skelettmuskulatur ins Blut, lag La_{max} in der Nachbelastungsphase. Die Laktatleistungskurve wurde mit Hilfe einer von Heck (Bochum, Deutschland) entwickelten Software erstellt und diente als Grundlage für die Bestimmung der individuellen anaeroben Schwelle (IAS) nach Stegmann et al. (1981).

3.5.2 Open-End-Test

Nachstehende Parameter wurden berechnet: Fahrzeit bis zur körperlichen Erschöpfung (TTE = time to exhaustion), höchste VO_2 -Aufnahme ($\text{VO}_{2\text{top}}$), höchster Respiratorischer Quotient (RQ_{top}), höchstes Atemminutenvolumen (VE_{top}), höchste Herzfrequenz (HF_{top}), höchster Laktatwert bei Abbruch (La_{top}).

Die TTE diente als Parameter für die Langzeit-Ausdauerleistungsfähigkeit und wurde durch den mitlaufenden Pulstester und eine weitere Stoppuhr gemessen. Der Untersucher stoppte die Zeit, sobald der Proband für mehr als 10 Sekunden eine Trittfrequenz unter 50 U min^{-1} nicht mehr steigern konnte oder durch ein deutliches Zeichen seine subjektive körperliche Erschöpfung mitteilte. Die Probanden konnten in der Endphase des Tests weitestgehend motiviert werden, zu einer halben oder einer vollen Minute die Belastung abubrechen. In wenigen Fällen, in denen dies nicht möglich war, wurde die TTE auf die nächste 30-Sekunden-Einheit auf- oder abgerundet. Die höchste VO_2 unter Belastung ($\text{VO}_{2\text{top}}$) war von Interesse, um bewerten zu können, in welchem Maße die aerobe Kapazität ($\text{VO}_{2\text{peak}}$) ausgeschöpft wurde. Als Ausbelastungskriterium dienten die HF_{top} und ihre Relation zur HF_{max} . Das VE_{top} sollte zusätzlich Auskunft über den relativen Anteil zum VE_{max} liefern. Entsprechend der Vorgehensweise im Stufentest wurde der Zeitverlauf von $\text{VO}_{2\text{top}}$, RQ_{top} und VE_{top} auf die drei höchsten zusammenhängenden Werte während der Belastung untersucht. In wenigen Fällen kam es aufgrund von Softwarestörungen zur Unterbrechung der spirometrischen Messung von maximal 10 Minuten. Diese Messpausen traten jedoch weit vor dem Belastungsende auf und konnten interpoliert werden.

3.6 Statistische Analyse

Alle Daten wurden nach Prüfung auf Plausibilität mit Hilfe der Computersoftware Statistica (Version 8, StatSoft Inc., Tulsa, USA) statistisch ausgewertet und graphisch dargestellt.

Nach Beendigung der Datenaufnahme wurden alle untersuchten Variablen mittels Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung überprüft. Dieses Kriterium wurde von allen Ziel-Variablen erfüllt und somit erfolgte die deskriptive Darstellung der Daten durch Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD) und teilweise durch Angabe des Wertebereichs (Min-Max). Für punktuelle Vergleiche wurden die Unterschiede der jeweiligen Parameter zwischen beiden Bedingungen (Placebo oder Natriumbikarbonat) durch eine einfaktorielle ANOVA mit Messwiederholung geprüft (Faktor: Bedingungen). Bei Zeitverläufen im Stufentest und Open-End-Test mit mehreren Messzeitpunkten konnten die Unterschiede der geprüften Parameter zwischen Placebo und Nabi mittels zweifaktorieller ANOVA mit Messwiederholung (Faktor1: Bedingungen, Faktor 2: Messzeitpunkt) bestimmt werden. Wo angebracht wurde als post-hoc Test der Scheffé Test verwendet.

Für die statistische Auswertung aller Ergebnisse wurden stets die Rohwerte verwendet. Jedoch ist bei den Abbildungen 15-22 ist zu beachten, dass die TTE auf 5-Minuten-Intervalle gerundet wurde, um eine Darstellbarkeit der jeweils untersuchten Parameter trotz interindividueller Fahrzeitunterschiede zu gewährleisten. Nach folgender Methode wurde innerhalb eines entsprechenden 5-Minuten-Intervalls gerundet: Im Minutenbereich $0 < \text{TTE} < 2,5$ wurde abgerundet und bei $2,5 \leq \text{TTE} < 5$ aufgerundet. Demnach konnten zur 35. Minute noch alle 21 Probanden gezählt werden, während zur 40. (n=15), 45. (n=11) und 50. (n=7) Minute die Zahl vergleichbarer Individuen abnahm. Auf die statistische und graphische Einbeziehung der verbliebenen 3 vergleichbaren Probanden nach der 50. Minute wurde zur Vermeidung von statistischer Verzerrung verzichtet.

Um diejenigen Probanden zu detektieren, die unter Nabi eine bedeutsame Verbesserung der TTE erreichten, wurde zur Überprüfung der Relevanz eines Fahrzeitunterschiedes der Variationskoeffizient (VC 17%) einer Reliabilitätsstudie (McLellan et al. 1995) mit vergleichbarem Studiendesign, ausgewählt. Als sogenannte „Responder“ wurden folgend diejenigen Probanden bezeichnet, deren intraindividuelle Fahrzeitdifferenz unter Nabi größer 17 % der Placebo-Zeit war. Kam

es unter Nabi zu einer Fahrzeitverlängerung kleiner 17% der Placebo-Zeit wurden die Probanden mit diesen Resultaten als „Non-Responder“ definiert. Probanden mit relevanten Fahrzeitverbesserungen größer 17% unter Placebo wurden als „Negative-Responder“ bezeichnet. Zudem wurde analysiert, ob eine Leistungssteigerung durch Nabi vom Trainingszustand der Teilnehmer abhängt. Dabei wurde das Probandenkollektiv bezüglich der Faktoren aerobe Kapazität (VO_{2peak}) und Leistung an der IAS (P_{IAS}) untersucht. Ebenso wurden die Effekte von Geschlecht und Alter auf die Langzeit-Ausdauerleistungsfähigkeit geprüft. Für diese vier potentiellen Einflussfaktoren wurden je 2 Subgruppen anhand des jeweiligen Medians der TTE gebildet (sog. Median Split): Demnach waren bei einer Subgruppe die Fahrzeiten kleiner und bei einer anderen größer gleich dem Median. Fahrzeitunterschiede zwischen den Subgruppen wurden durch Berechnung der Effektstärken nach Cohen mit folgender Formel auf Relevanz überprüft:

$$\eta = \frac{|MW_{Nabi} - MW_{Placebo}|}{\sqrt{\frac{SD_{Nabi}^2 + SD_{Placebo}^2}{2}}}$$

Abbildung 9: Berechnung der Effektstärke nach Cohen (η), MW = Mittelwert und SD = Standardabweichung.

Das α -Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt. Im Bereich $0,05 \leq p \leq 0,1$ war ein Unterschied als Tendenz definiert. Im Folgenden bedeuten:

*	$p < 0,05$	signifikant
**	$p < 0,01$	hoch signifikant
***	$p < 0,001$	höchst signifikant

4 Ergebnisse

Insgesamt kam es während der Studie zu 6 Dropouts, sodass 21 der ursprünglich 27 Probanden in der Ergebnisauswertung erfasst wurden. Bereits im Stufentest verpassten 4 Probanden die geforderte Mindestleistung. Weitere 2 Probanden schieden nach Beendigung der Testreihe aufgrund unplausibler Laktatwerte sowie eines Randomisierungsfehlers aus. Die Stufentests lagen 7 ± 2 Tage auseinander und die 14 ± 8 Tage später absolvierten Open-End-Tests 8 ± 2 Tage.

4.1 Stufentests

4.1.1 Maximale Parameter

Alle Probanden lagen sowohl unter Nabi als auch unter Placebo mit der maximalen Herzfrequenz über dem errechneten Wert aus der Faustformel für das Radfahren von 200 minus Lebensalter. Das maximal gemessene Laktat (La_{\max}) war bei allen Probanden größer als 8 mmol/l. Somit können diese Parameter als maximal interpretiert werden (Kindermann, 1987). Im Mittel war der RQ_{\max} unter beiden Bedingungen größer 1,1. Aufgrund der Ergebnisse vorliegender Arbeit sowie vergleichbarer Studien (Hollidge-Horvat et al. 2000, Price et al. 2003, Sutton et al. 1981, Jones et al. 1977) wird für Nabi ein Einfluss auf die Laktatkonzentration und den Respiratorischen Quotienten vermutet, sodass einzig die maximale Herzfrequenz als Ausbelastungskriterium herangezogen wurde.

Es zeigten sich nach Applikation von Nabi keine signifikanten Unterschiede gegenüber der Placebolösung in der maximal erbrachten Leistung sowie in der maximalen Herzfrequenz (Tabelle 4).

Maximale Parameter			
	Placebo (NaCl)	Natriumbikarbonat	p
	MW \pm SD	MW \pm SD	
P_{\max} [W]	339 \pm 67	341 \pm 66	0,32
P_{\max} [W \cdot kg $^{-1}$]	5,0 \pm 0,6	5,0 \pm 0,6	0,55
$VO_{2\text{peak}}$ [l/min]	4,50 \pm 1,03	4,38 \pm 0,96	0,045
$VO_{2\text{peak}}$ [ml \cdot min $^{-1}$ \cdot kg $^{-1}$]	65,7 \pm 9,7	64,0 \pm 8,6	0,045
VE_{\max} [l/min]	159,2 \pm 27,9	159,2 \pm 27,9	0,98
La_{\max} [mmol/l]	12,0 \pm 2,3	14,2 \pm 2,5	< 0,001
RQ_{\max}	1,17 \pm 0,08	1,23 \pm 0,09	< 0,001
HF_{\max} [/min]	190 \pm 12	191 \pm 11	0,39

Tabelle 4: Maximale Parameter des Stufentests unter der Einnahme einer Placebolösung (NaCl) oder einer Natriumbikarbonatlösung für n=21. Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD). Variablen oberhalb der schwarzen Trennlinie zählen zu den Zielparametern und unterhalb zu den Ausbelastungskriterien. Die maximale Laktatkonzentration (La_{\max}) und der maximale respiratorische Quotient (RQ_{\max}) wurden nicht als Ausbelastungskriterium herangezogen. Einzig die maximale Herzfrequenz (HF_{\max}) gab Auskunft über den Ausbelastungszustand; P_{\max} = maximale Leistung, $VO_{2\text{peak}}$ = testspezifische maximale Sauerstoffaufnahme, VE_{\max} = testspezifisches maximales Atemminutenvolumen.

Die Sauerstoffaufnahme (VO_2) stieg im Verlauf von der 3. bis zur 18. Minute gleichmäßig linear an, wobei die Werte im Nabi-Test numerisch unter denen im Placebotest lagen (Abbildung 10). Die leichte Abflachung des VO_2 -Verlaufs von der 18. bis zur 21. Minute ist auf den vorzeitigen Abbruch von 15 Probanden zurückzuführen. Es konnte kein signifikanter Interaktionseffekt ($p=0,12$ bis zur 12. Minute mit $n=21$) zwischen der Einnahme von Nabi und dem Anstiegsverhalten der Sauerstoffaufnahme beobachtet werden.

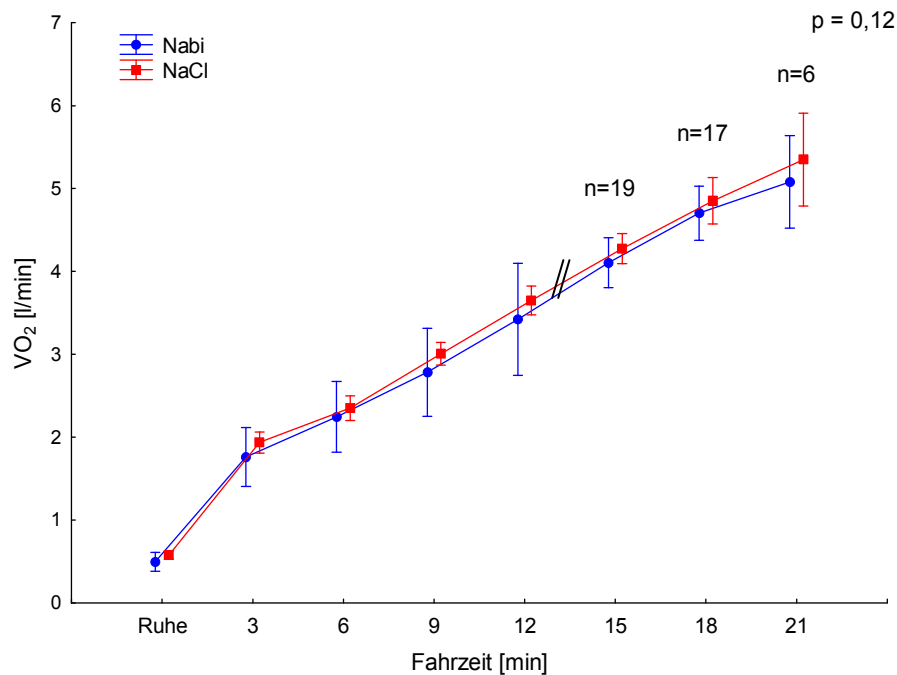


Abbildung 10: Verlauf der Sauerstoffaufnahme (VO₂) während des Stufentests; Mittelwerte und Standardabweichungen; p = Interaktionseffekt bis zur 12. Minute (n=21); Doppelstrich = Beginn der abnehmenden Probandenzahl.

Beim Vergleich der VO_{2peak} aller 21 Probanden zeigte sich eine signifikante Erniedrigung im Nabi-Test. Ebenfalls war der RQ_{max} unter Nabi signifikant niedriger. Für das maximale Atemminutenvolumen konnte kein signifikanter Unterschied beobachtet werden. Der Betrag des BLa-Anstiegs während des Stufentests war mit Nabi signifikant höher (Abbildung 11) als mit Placebo. Diese Signifikanz bestand auch für die La_{max}-Werte (14,2 ± 2,5 mmol/l respektive 12,0 ± 2,3 mmol/l unter Nabi und Placebo).

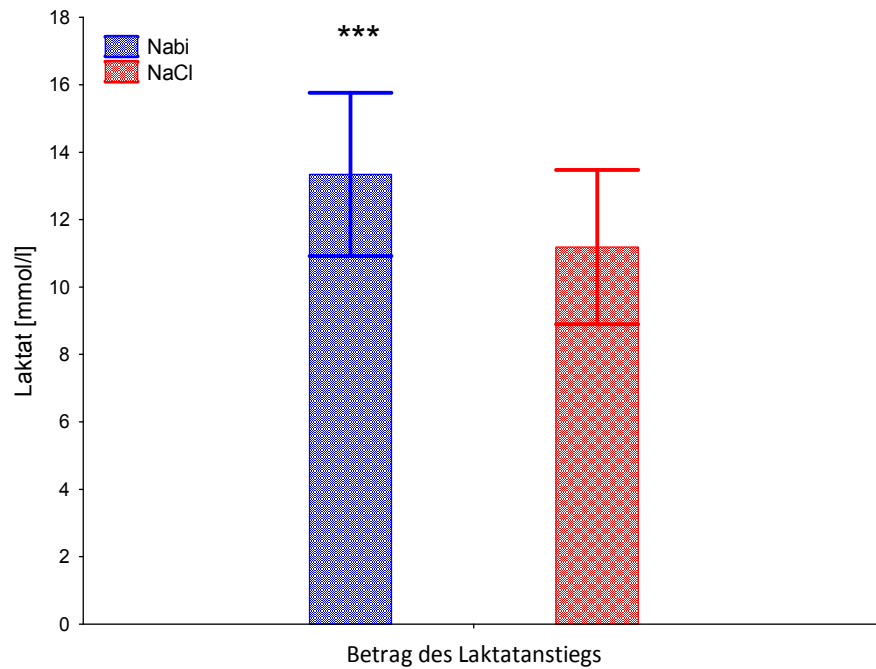


Abbildung 11: Anstieg der Laktatkonzentration im Blut (BLa) von Beginn des Stufentests bis 2 Minuten nach Belastung (n=21); Mittelwerte und Standardabweichungen.

4.1.2 Submaximale Parameter

Für die Leistung an der individuellen anaeroben Schwelle (P_{IAS}) konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Bedingungen beobachtet werden (s. Tabelle 5):

Submaximale Parameter			
	Placebo (NaCl)	Natriumbikarbonat	p
	MW ± SD	MW ± SD	
P_{IAS} [W]	233 ± 57	234 ± 55	0,98
P_{IAS} [W·kg ⁻¹]	3,4 ± 0,6	3,4 ± 0,5	0,86

Tabelle 5: Submaximale Parameter des Stufentests unter der Einnahme einer Placebolösung (NaCl) oder einer Natriumbikarbonatlösung (n =21); Mittelwerte und Standardabweichungen; P_{IAS} = Leistung an der individuellen anaeroben Schwelle.

4.1.3 Blutgasanalyse

Die Parameter des Säure-Basen-Haushalts wurden mittels Blutgasanalyse (BGA) zu folgenden Zeitpunkten gemessen: 2 Stunden vor dem Test (**pre drink**), unmittelbar vor Beginn der Belastung (**post drink**) und in der 2. Minute der Nachbelastung (**2'P**). Die Werte sind Tabelle 6 zu entnehmen.

BGA-Messparameter des Stufentests			
Placebo (NaCl)	pre drink	post drink	2'P
pH-Wert	7,44 ± 0,02	7,42 ± 0,01	7,18 ± 0,07
pO ₂ [mmHg]	83,8 ± 5,9	85,6 ± 5,2	95,1 ± 5,1
pCO ₂ [mmHg]	37,6 ± 2,5	38,3 ± 2,9	31,2 ± 3,1
SaO ₂ [%]	96,4 ± 0,6	96,6 ± 0,8	95,5 ± 1,1
SBi [mmol/l]	24,9 ± 1,4	24,1 ± 1,9	11,4 ± 2,2
BE [mmol/l]	1,4 ± 1,4	0,3 ± 1,5	-16,2 ± 3,6
Natriumbikarbonat	pre drink	post drink	2'P
pH-Wert	7,43 ± 0,02	7,48 ± 0,02	7,24 ± 0,07
pO ₂ [mmHg]	83,3 ± 6,9	80,2 ± 7,8	89,7 ± 4,9
pCO ₂ [mmHg]	38,6 ± 2,7	42,0 ± 2,7	32,8 ± 4,6
SaO ₂ [%]	96,2 ± 0,8	96,2 ± 1,2	95,7 ± 1,2
SBi [mmol/l]	25,0 ± 1,5	31,1 ± 1,5	13,6 ± 2,4
BE [mmol/l]	1,2 ± 1,2	7,3 ± 1,3	-12,5 ± 3,2

Tabelle 6: BGA-Messparameter des Stufentests nach dem Trinken einer Placebolösung oder einer Natriumbikarbonatlösung (n =21); Mittelwerte und Standardabweichungen.

Nabi führte „post drink“ erwartungsgemäß zu einem signifikant erhöhtem Standardbikarbonat (S_{Bi}) und pH-Wert ($p < 0,001$). Gleichzeitig waren im Placebotest diese Parameter im Normbereich. Unter beiden Bedingungen war ein Abfall von S_{Bi} und pH-Wert von „post drink“ bis „2’P“ zu beobachten, wobei S_{Bi} und pH-Wert am Ende dieses Abfalls unter Nabi signifikant erhöht ($p < 0,001$) waren.

„post drink“ war der CO₂-Partialdruck (pCO₂) im Nabi-Test signifikant erhöht ($p < 0,001$) und fiel zum nächsten Messzeitpunkt (2’P) im Mittel um $9,3 \pm 4,0$ mmHg respektive $7,1 \pm 2,9$ mmHg unter Nabi und Placebo ab und blieb mit Nabi weiterhin signifikant erhöht ($p < 0,01$). Ebenso fiel der Base Excess (BE) von „post drink“ auf „2’P“ im Mittel um $19,8 \pm 3,3$ mmol/l respektive $16,5 \pm 4,1$ mmol/l unter Nabi und Placebo ab. Analog dem S_{Bi} war der BE zu den Zeitpunkten „post drink“ und „2’P“ im Nabi-Stufentest signifikant größer ($p < 0,001$). Der Sauerstoffpartialdruck (pO₂) war „post drink“ im Nabi-Test, bei gleichbleibender O₂-Sättigung ($p = 0,34$), signifikant ($p < 0,01$) niedriger als im Placebotest (Abbildung 12). Während der Belastung stieg der pO₂ in beiden Bedingungen deutlich über den Ausgangswert an ($p < 0,001$), mit signifikant niedrigerem Maximalwert ($p < 0,001$) bei „2’P“ unter Nabi und ebenfalls unveränderter O₂-Sättigung ($p = 0,33$).

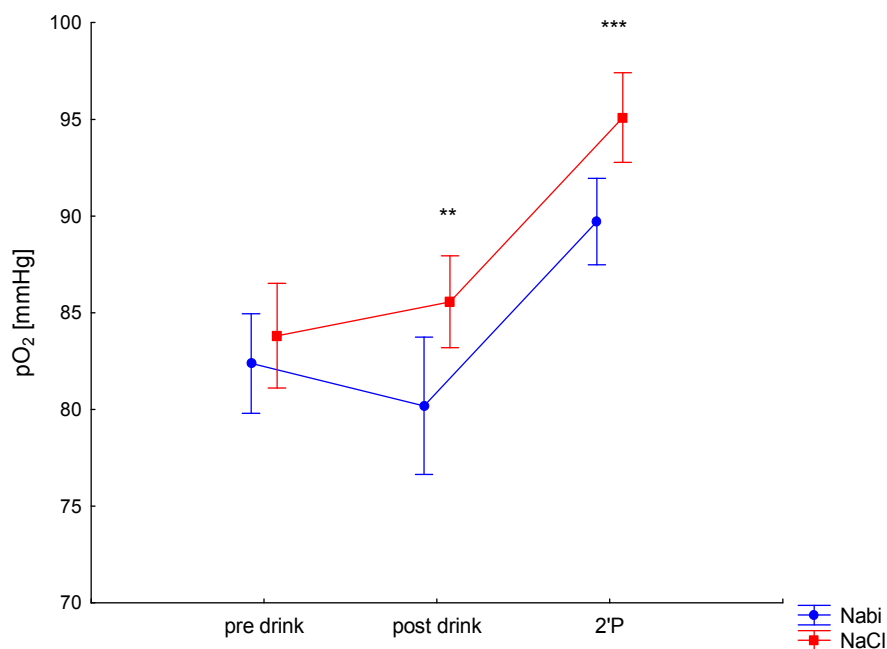


Abbildung 12: pO₂ –Verlauf vor und während des Stufentests (n=21); Mittelwerte und Standardabweichungen.

4.2 Open-End-Tests

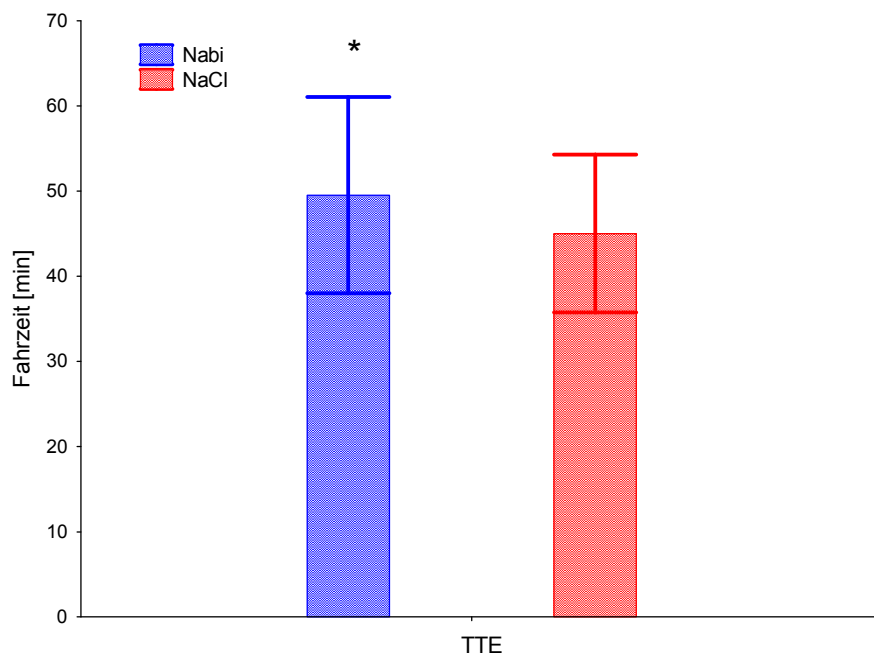
Die ersten 30 Minuten der Open-End-Tests wurden von allen 21 Probanden ohne vorzeitigen Abbruch bei einer Belastungsintensität von 95% der IAS absolviert. Erst nach Erhöhung der Intensität auf 110% der IAS kam es zu Testabbrüchen aufgrund körperlicher Erschöpfung. Kein Proband gab als Abbruchgrund gastrointestinale Nebenwirkungen durch Natriumbikarbonat an. Allerdings berichteten während des Nabi-Tests 2 Probanden leichte und 4 Probanden mittelschwere Magen-Darm-Beschwerden, die als Völlegefühl und Blähungen charakterisiert wurden. Während des Open-End-Tests unter Placebo wurden keine derartigen Symptome beschrieben. Tabelle 7 fasst die leistungsphysiologischen Parameter im Folgenden zusammen:

Leistungsphysiologische Parameter			
	NaCl (Placebo)	Natriumbikarbonat	p
TTE [min]	45,0 ± 9,3	49,5 ± 11,5	0,045
HF _{top} [/min]	183 ± 12	183 ± 12	0,70
HF _{max} [%]	96,3 ± 3,4	95,7 ± 2,8	0,44
La _{top} [mmol/l]	7,6 ± 2,8	9,1 ± 3,2	< 0,01
VO _{2top} [l/min]	3,94 ± 0,90	4,00 ± 0,85	0,21
VO _{2top} [ml·min ⁻¹ ·kg ⁻¹]	57,6 ± 8,8	58,6 ± 8,6	0,16
VO _{2peak} [%]	87,7 ± 4,7	89,5 ± 6,1	0,10
VE _{top} [l/min]	126,7 ± 29,5	116,3 ± 28,3	< 0,01
VE _{max} [%]	75,4 ± 18,5	73,0 ± 11,7	< 0,01

Tabelle 7: Leistungsphysiologische Parameter des Open-End-Tests unter dem Einfluss von Natriumbikarbonat oder Placebo (NaCl), Mittelwerte und Standardabweichungen (n=21).

4.2.1 Fahrzeit bis zur Erschöpfung (TTE)

Die Fahrzeit bis zur Erschöpfung (time to exhaustion = TTE), als Hauptzielparameter für den Open-End-Test, war unter der Einnahme von Natriumbikarbonat signifikant erhöht ($p=0,045$). Die Probanden fuhren im Nabi-Test im Mittel $45 \pm 9,5$ Minuten länger als im Placebo-Test (Abbildung 13). Die verlängerte TTE unter Nabi entsprach einer Leistungssteigerung um durchschnittlich $11,0 \pm 20,4$ %. Die Fahrzeit, die während der Belastungsintensität von 110% der IAS absolviert wurde, war mit Verum $46,8 \pm 81,6\%$ länger als mit Placebo.



**Abbildung 13: Fahrzeit bis zur Erschöpfung (TTE);
Mittelwerte und Standardabweichungen.**

Betrachtet man die Zeiträume der Testabbrüche in Abbildung 14, so fällt auf, dass von der 30. bis zur 60. Minute im Placebo-Test bereits 20 Probanden die Belastung beendeten, während es im Nabi-Test nur 15 Probanden waren. Eine Fahrzeit über 60 Minuten wurde im Placebo-Test nur von einer Person und unter Nabi von 6 Probanden erreicht.

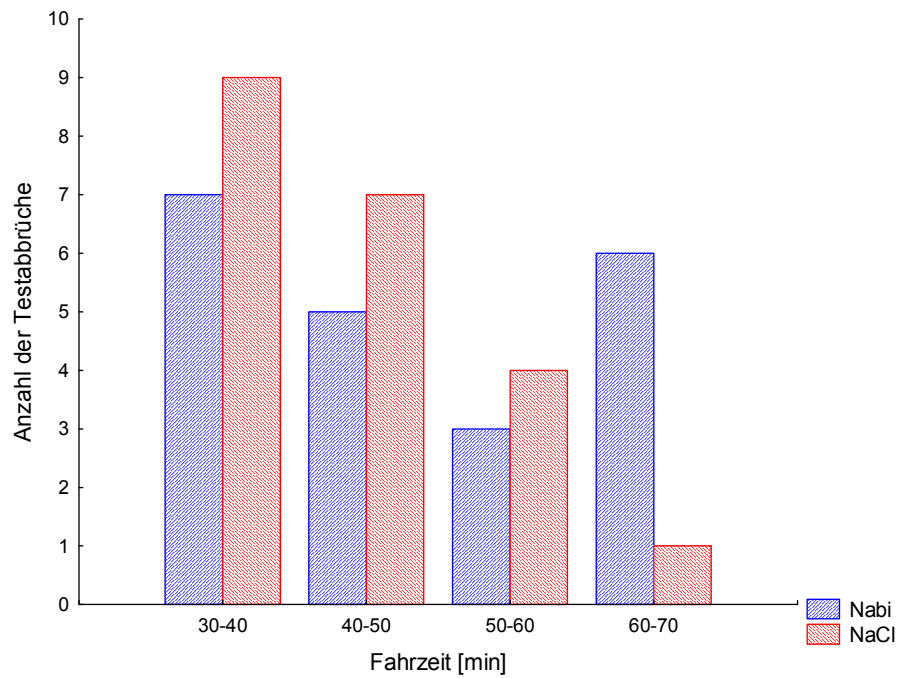


Abbildung 14: Anzahl der Testabbrüche ab der 30. Minute

4.2.2 Herzfrequenzverlauf

Sowohl unter dem Einfluss von Nabi als auch bei Einnahme der Placebolösung konnten keine signifikanten Unterschiede der Herzfrequenzverläufe (Interaktionseffekt $p=0,66$ mit $n=21$, Abbildung 15) und der höchsten Herzfrequenz HF_{top} ($p = 0,70$ mit $n=21$) festgestellt werden. Nach Erhöhung der Intensität auf 110% der IAS erreichten bis zur 35. Minute 6 Probanden bei gleichzeitigem Testabbruch ihre HF_{top} . Die restlichen 15 Probanden konnten zu diesem Zeitpunkt mit 95,4% (Nabi) und 96,2% (Placebo) der maximalen Herzfrequenz den Open-End-Test fortsetzen. Da von der 40. bis zur 50. Minute weitere 8 Probanden aufgrund subjektiver Erschöpfung den Test beendeten, kommt es in diesem Zeitraum zu einer leichten Abweichung der Herzfrequenzkurvenverläufe unter Nabi und Placebo. Insgesamt entsprach die HF_{top} $96,3 \pm 3,4 \%$ respektive $95,7 \pm 2,8 \%$ der HF_{max} in Placebo- und Nabi-Test.

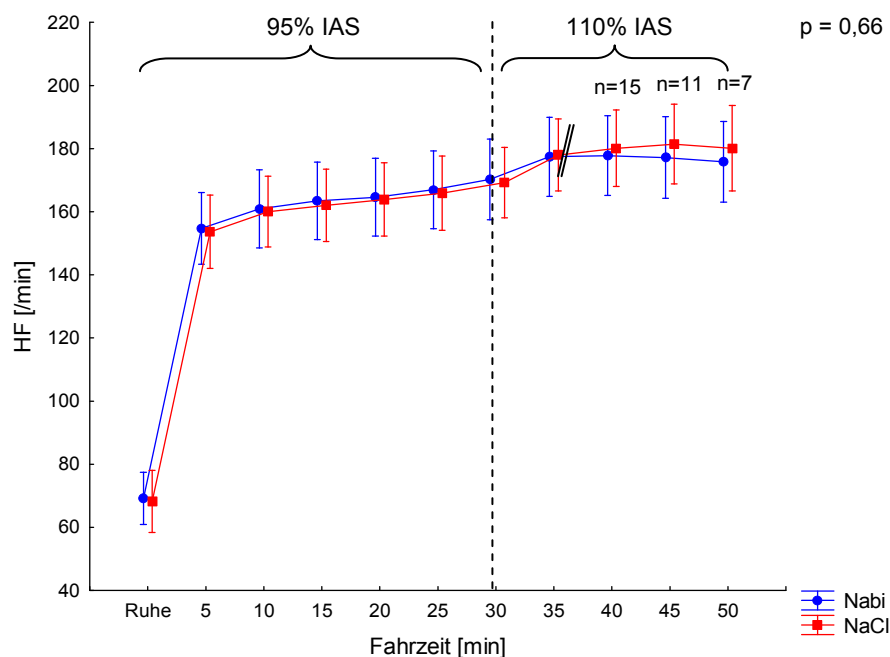


Abbildung 15: Verlauf der Herzfrequenz (Mittelwerte und Standardabweichungen);
p = Interaktionseffekt bis zur 35. Minute (n=21); Doppelstrich = Beginn der abnehmenden
Probandenzahl.

4.2.3 Laktatverlauf (BLa)

Die Messungen der BLa zeigten im Verlauf der Open-End-Tests keinen signifikanten Interaktionseffekt ($p=0,16$ mit $n=21$, Abbildung 16). Dennoch ergaben die Einzelvergleiche der Messpunkte vom Ruhewert (post drink) bis zur 30. Minute, mit Ausnahme des 20-Minuten-Wertes, eine signifikante Erhöhung der BLa unter Nabi (Faktor Bedingung). Mit abnehmender Probandenzahl ab der 35. Minute flachte der Laktatanstieg bis zur 40. Minute ab und ging in einen leichten Abfall bis zur 50. Minute über. Dieses eher untypische Verhalten der Laktatkinetik unter Belastung oberhalb der IAS steht vermutlich im Zusammenhang mit dem Mangel an vergleichbaren Probanden ($n=7$). Trotz nicht signifikantem Interaktionseffekt des Laktatverlaufs waren die individuellen Abbruchlaktatwerte (La_{top}) unter Nabi hoch signifikant erhöht.

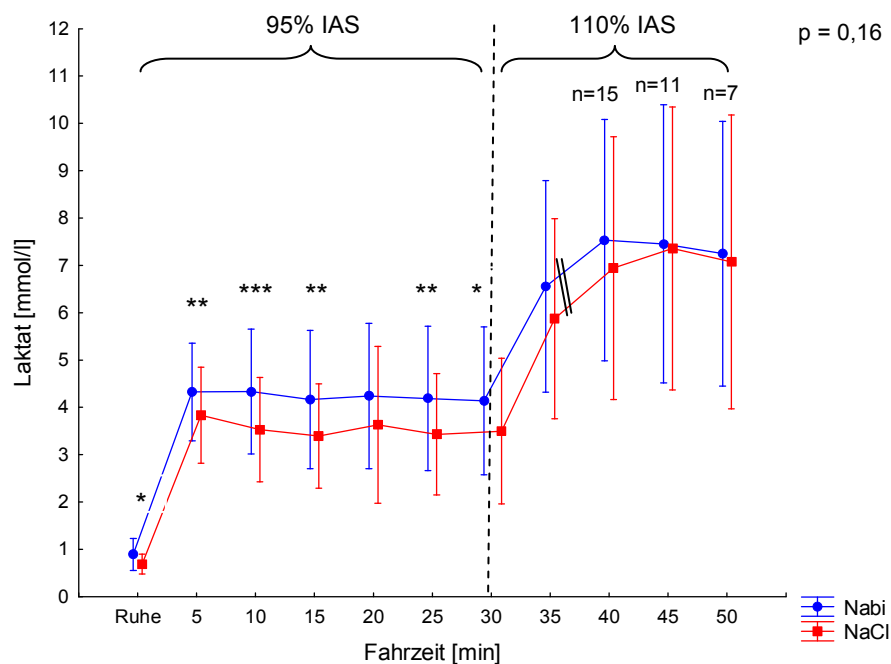


Abbildung 16: Verlauf der Laktatkonzentration im Blut (Mittelwerte und Standardabweichungen); p = Interaktionseffekt bis zur 35. Minute ($n=21$); Doppelstrich = Beginn der abnehmenden Probandenzahl.

4.2.4 Sauerstoffaufnahme (VO_2)

Beim Vergleich der VO_2 -Verläufe (Abbildung 17) fällt auf, dass die Graphen für Nabi und Placebo bis zur 35. Minute nahezu aufeinander liegen. Bis zu diesem Zeitpunkt lagen keine signifikanten Effekte ($p=0,41$ mit $n=21$) vor. Beide Kurven zeigten fortan einen kontinuierlichen Abfall bis zur 50. Minute, der jedoch nicht mehr für alle 21 Probanden repräsentativ ist und demensprechend zu interpretieren ist. Zwischen Nabi und Placebo kam es zu keinem statistisch signifikanten Unterschied der $\text{VO}_{2\text{top}}$ ($p=0,21$ mit $n=21$). Zudem war der RQ_{top} in beiden Bedingungen nahezu gleich ($p=0,23$).

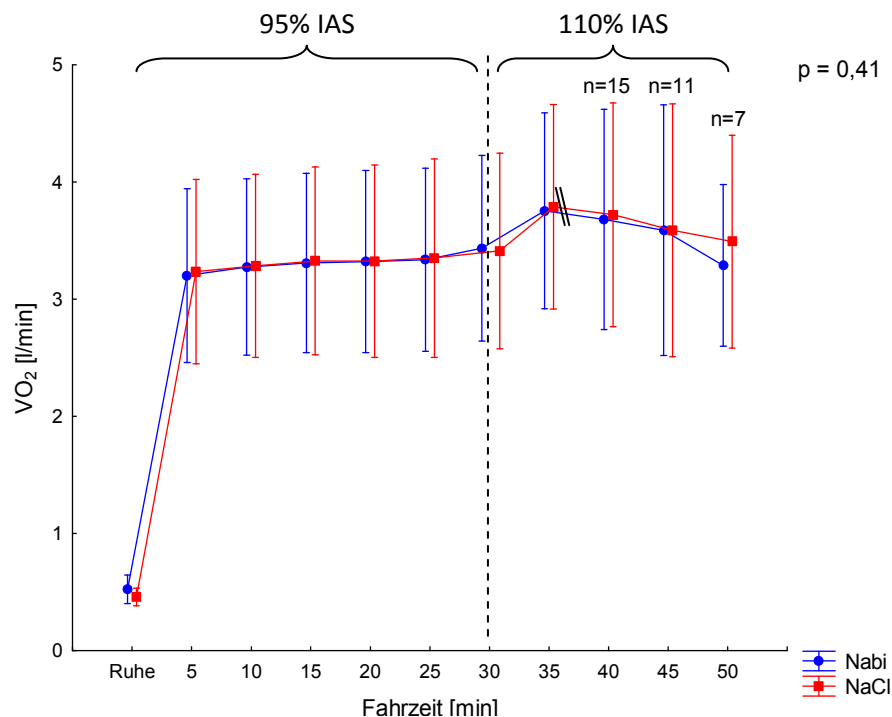


Abbildung 17: Verlauf der Sauerstoffaufnahme (Mittelwerte und Standardabweichungen); p = Interaktionseffekt bis zur 35. Minute ($n=21$); Doppelstrich = Beginn der abnehmenden Probandenzahl.

4.2.5 Atemminutenvolumen (VE)

Das Atemminutenvolumen (VE) nahm von Testbeginn bis zur 35. Minute (Interaktionseffekt $p=0,01$ mit $n=21$) unter Nabi signifikant stärker ab (Abbildung 18). Im weiteren Verlauf sinkt das VE unter Nabi bis zur 50. Minute deutlich ab, während es im Placebo-Test weiter ansteigt. Dies scheint auch in dieser Grafik ein Artefakt der schwindenden Probandenzahl zu sein. Bei Testabbruch wurde für das VE_{top} mit $116,3 \pm 28,3$ l/min respektive $126,7 \pm 29,5$ l/min unter Nabi und Placebo ein hoch signifikanter Unterschied beobachtet.

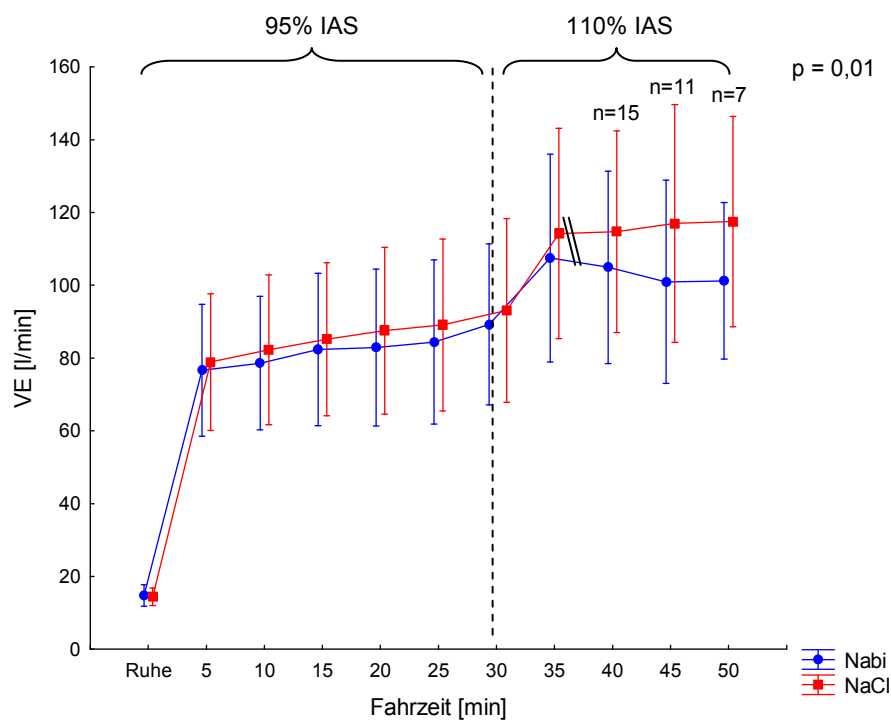


Abbildung 18: Verlauf des Atemminutenvolumens (Mittelwerte und Standardabweichungen); p = Interaktionseffekt bis zur 35. Minute ($n=21$); Doppelstrich = Beginn der abnehmenden Probandenzahl.

4.2.6 Blutgasanalyse (BGA)

BGA-Parameter			
Placebo (NaCl)	post drink	30. Minute	2°P
pH-Wert	7,42 ± 0,02	7,38 ± 0,03	7,32 ± 0,06
pO ₂ [mmHg]	89,0 ± 7,6	75,7 ± 6,9	88,0 ± 6,2
pCO ₂ [mmHg]	39,2 ± 2,4	36,5 ± 3,9	32,5 ± 3,4
SaO ₂ [%]	96,7 ± 0,8	94,6 ± 1,5	95,7 ± 1,4
SBi [mmol/l]	24,9 ± 1,5	21,4 ± 2,0	16,4 ± 2,9
BE [mmol/l]	0,7 ± 1,5	-2,6 ± 1,7	-8,6 ± 3,8
Natriumbikarbonat	post drink	30. Minute	2°P
pH-Wert	7,48 ± 0,02	7,45 ± 0,03	7,39 ± 0,05
pO ₂ [mmHg]	75,9 ± 6,8	71,2 ± 6,1	83,4 ± 6,5
pCO ₂ [mmHg]	42,2 ± 2,3	38,8 ± 3,2	33,8 ± 4,9
SaO ₂ [%]	96,4 ± 1,3	94,5 ± 1,1	96,0 ± 1,4
SBi [mmol/l]	31,3 ± 1,4	27,6 ± 1,7	20,2 ± 4,0
BE [mmol/l]	7,4 ± 1,2	3,1 ± 1,6	-3,2 ± 3,7

Tabelle 8: BGA-Messparameter des Open-End-Tests unter dem Einfluss von Natriumbikarbonat oder Placebo (NaCl), Mittelwerte und Standardabweichungen (n=21).

4.2.7 pH-Wert-Verlauf

Bei gleichen Ausgangswerten (je $7,43 \pm 0,02$) vor der Intervention (pre drink) war nach Applikation der Natriumbikarbonatlösung (post drink) der pH-Wert mit $7,48 \pm 0,02$ höchst signifikant gegenüber dem pH-Wert $7,42 \pm 0,02$ im Placebotest erhöht. Diese Signifikanz bestand im weiteren Verlauf bis zur 35. Minute (Interaktionseffekt $p < 0,001$ mit $n=21$, Abbildung 19). Zum Zeitpunkt 2'P zeigte der pH-Wert im Placebotest mit $7,32 \pm 0,06$ eine leichte Azidose an, während er im Nabi-Test mit $7,39 \pm 0,05$ normwertig blieb.

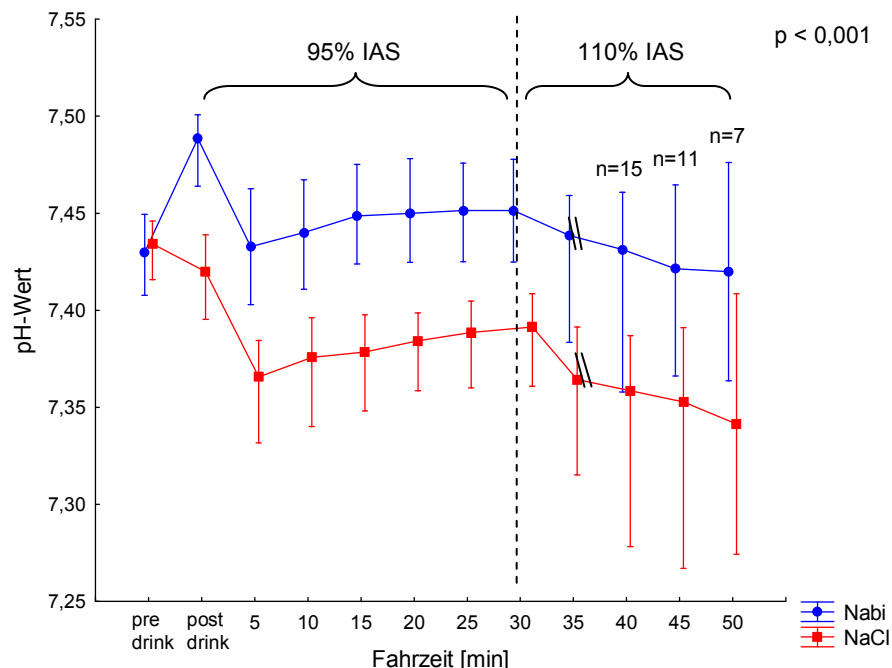


Abbildung 19: pH-Wert-Verlauf (Mittelwerte und Standardabweichungen);

p = Interaktionseffekt bis zur 35. Minute (n=21);

Doppelstrich = Beginn der abnehmenden Probandenzahl.

4.2.8 Standardbikarbonat-Verlauf (S_{Bi})

Die Konzentration des Standardbikarbonats (S_{Bi}) war erwartungsgemäß nach Substitution von Nabi höchst signifikant bis zur 35. Minute erhöht (Interaktionseffekt $p < 0,001$ mit $n=21$, Abbildung 20). Diese Signifikanz bestand auch noch unmittelbar nach Belastungsende bei 2'P.

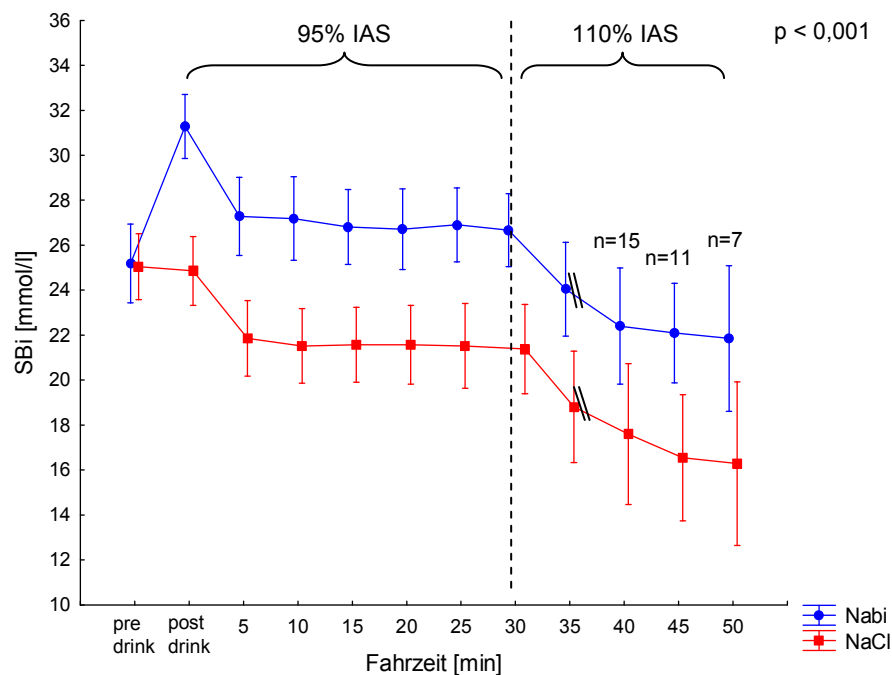


Abbildung 20: Standardbikarbonat-Verlauf (Mittelwerte und Standardabweichungen);

p = Interaktionseffekt bis zur 35. Minute (n=21);

Doppelstrich = Beginn der abnehmenden Probandenzahl.

4.2.9 pO₂-Verlauf

Es zeigte sich im pO₂-Verlauf kein signifikanter Interaktionseffekt zwischen Nabi und Placebo ($p=0,32$ mit $n=21$, Abbildung 21). Allerdings wurde beim Vergleich der einzelnen Messzeitpunkte von post drink bis zur 35. Minute, mit Ausnahme des 15-Minuten-Wertes, ein signifikant erniedrigter pO₂ im Nabi-Test beobachtet. Dieser Unterschied war auch zum Zeitpunkt 2'P mit $p<0,01$ signifikant.

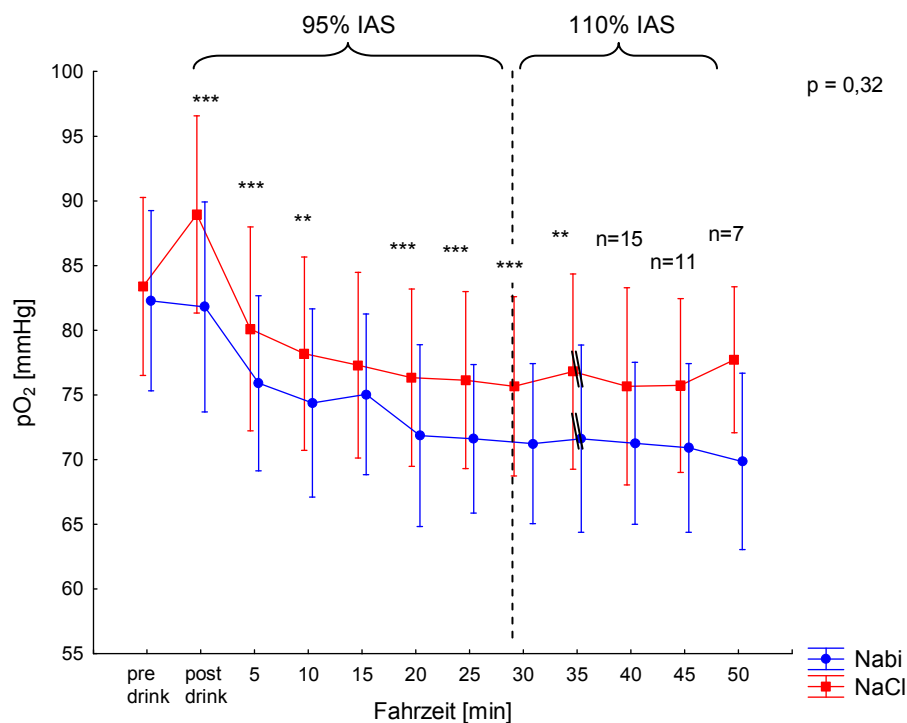


Abbildung 21: pO₂-Verlauf (Mittelwerte und Standardabweichungen);

p = Interaktionseffekt bis zur 35. Minute (n=21);

Doppelstrich = Beginn der abnehmenden Probandenzahl.

4.2.10 pCO₂-Verlauf

Der CO₂-Partialdruck blieb nach Einnahme von Natriumbikarbonat bis zur 35. Minute (p<0,001 mit n=21, Abbildung 22) und auch bei 2'P höchst signifikant gegenüber Placebo erhöht.

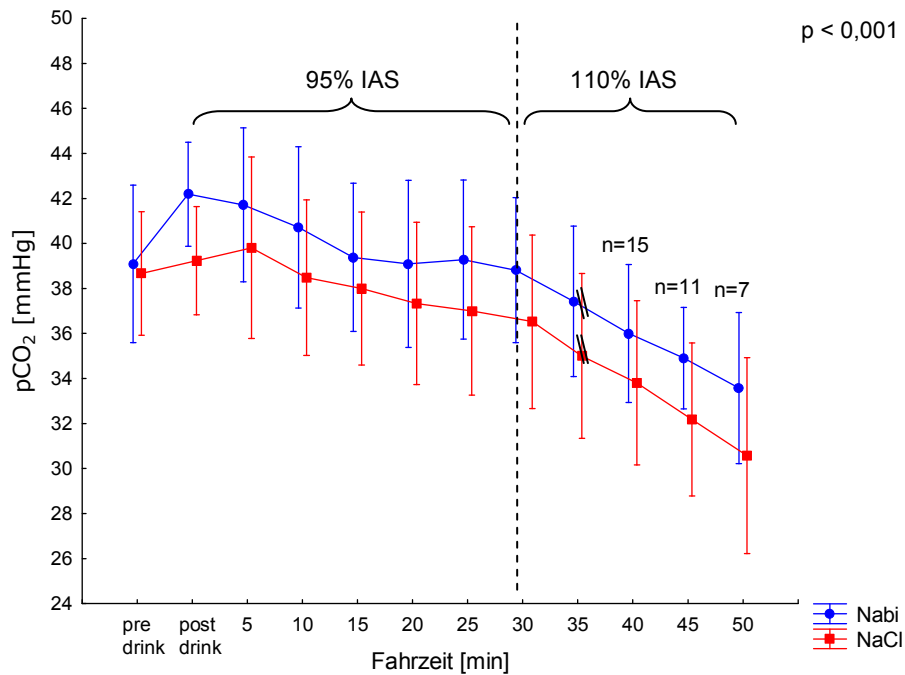


Abbildung 22: pCO₂-Verlauf: (Mittelwerte und Standardabweichungen);
p = Interaktionseffekt bis zur 35. Minute (n=21);
Doppelstrich = Beginn der abnehmenden Probandenzahl.

4.2.11 Responder und Non-Responder

Unter Einbeziehung des Variationskoeffizienten (VC) von 17% (McLellan et al. 1995) wurden die intraindividuellen Fahrzeitdifferenzen zwischen Nabi- und Placebotest auf Relevanz überprüft. Demnach konnten 10 Probanden als Responder und 11 Probanden als Non-Responder klassifiziert werden (Abbildung 23). Unter den Respondern war der größte Fahrzeitunterschied 47,4 %, der niedrigste 17,5%. Im Mittel überboten die Responder mit $29,1 \pm 10,5$ % ihre Fahrzeit im Placebo-Test. 3 der 11 Non-Responder, sog. Negative-Responder, fuhren mit Placebo, unter Berücksichtigung des VC, länger als im Nabi-Test und kamen auf eine Fahrzeitdifferenz von im Mittel $23,8 \pm 3,3$ %. Die restlichen 8 Non-Responder erzielten einen Fahrzeitunterschied unter 17%, sodass in diesen Fällen die Resultate innerhalb der Varianz des Open-End-Tests lagen.

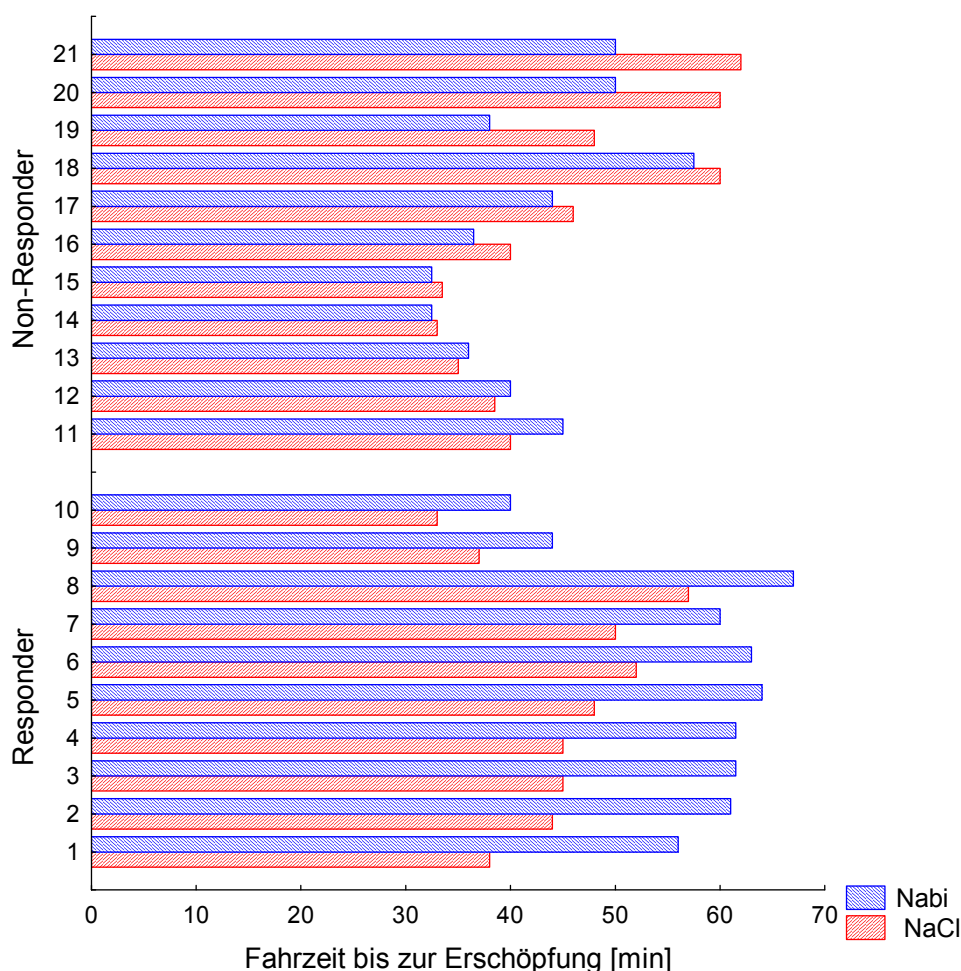


Abbildung 23: Intraindividuelle Fahrzeitunterschiede der Responder (n=10) und Non-Responder (n=11)

8 von 10 Respondern und 3 von 12 Non- Respondern erzielten eine TTE über 50 Minuten. Unter den Non-Respondern beschrieben 2 eine leichte und 2 weitere eine mittelschwere gastrointestinale Beschwerdesymptomatik während des Nabi-Tests. Ebenso berichteten 2 Responder von mittelschweren Magenverstimmungen im Nabi-Test. Keiner der betroffenen Teilnehmer sah sich durch die Nebenwirkungen unter Nabi in seiner Leistung beeinträchtigt. Unter Placebo traten keine derartigen Beschwerden auf.

4.2.12 Einfluss von Trainingszustand, Alter und Geschlecht auf den Effekt von Nabi

Die Subgruppen mit besserem Trainingszustand (VO_{2peak} bzw. $P_{IAS} \geq \text{Median}$) zeigten numerisch eine Zunahme der Effektstärke der TTE, was einem mittleren Effekt nach Cohen entsprach. Dennoch war dieser Zeitunterschied aufgrund der reduzierten n-Zahl statistisch nicht signifikant (s. Tabelle 9). In den Subgruppen mit schlechterem Trainingszustand (VO_{2peak} bzw. $P_{IAS} < \text{Median}$) war der Effekt nach Cohen auf die TTE klein und ohne statistische Signifikanz. Frauen zeigten mit einer Effektstärke von 0,84 einen großen und Männer mit 0,43 einen kleinen Effekt nach Cohen. Zur Interpretation dieser Werte muss beachtet werden, dass insgesamt nur 5 Frauen an der Studie teilnahmen und ein Vergleich mit 16 männlichen Teilnehmern nur bedingt möglich ist. Zudem war der Effekt der Frauen nicht signifikant ($p=0,38$) und für den kleinen Effekt der Männer zeigte sich eine statistische Tendenz ($p=0,08$). Gemessen am Alter unterschieden sich die Effekte der Probanden < 22 Jahre (Median) nicht von der Gruppe ≥ 22 Jahre. Beide Altersgruppen erzielten einen kleinen Effekt auf die TTE.

Effektstärken nach Cohen					
Subgruppe	Anzahl (n)	TTE Placebo (min)	TTE Nabi (min)	Effektstärke (η)	p
$VO_{2peak} < 65,4$ [ml·min ⁻¹ ·kg ⁻¹]	10	46,4	49,8	0,21	0,26
$VO_{2peak} \geq 65,4$ [ml·min ⁻¹ ·kg ⁻¹]	11	43,8	49,2	0,53	0,11
$P_{IAS} < 4,95$ [W·kg ⁻¹]	10	45,1	48,7	0,33	0,23
$P_{IAS} \geq 4,95$ [W·kg ⁻¹]	11	45,0	50,3	0,50	0,12
Männer	16	42,5	46,7	0,42	0,08
Frauen	5	53,1	58,6	0,84	0,38
Alter < 22 Jahre	10	43,6	46,4	0,29	0,44
Alter \geq 22 Jahre	11	46,4	50,8	0,41	0,13

Tabelle 9: Effektstärken der TTE berechnet nach Cohen; VO_{2peak} = testspezifische maximale Sauerstoffaufnahme, P_{IAS} = Leistung an der individuellen anaeroben Schwelle

5 Diskussion

Ziel dieser Studie war es herauszufinden, ob die vorherige Einnahme einer Natriumbikarbonatlösung in einem Dauertest auf dem Fahrradergometer zu einer Verbesserung der Langzeit-Ausdauerleistungsfähigkeit und somit zu einer längeren Fahrzeit bis zur Erschöpfung führt. Bisherige Studien über die Effekte von Natriumbikarbonat auf die körperliche Leistungsfähigkeit bezogen sich größtenteils auf kurzzeitige Belastungssituationen im hochintensiven anaeroben Bereich. Arbeiten, die diesem Untersuchungsziel im wettkampfnäheren Langzeit-Ausdauerbereich nachgingen, sind eher selten.

Unter Natriumbikarbonat kam es im Open-End-Test zu einer signifikanten Verlängerung der Fahrzeit bis zur Erschöpfung (TTE) und somit zu einer Verbesserung der Langzeit-Ausdauerleistungsfähigkeit bei wettkampferprobten Radsportlern und Triathleten. Das Probandenkollektiv ist aufgrund seiner aeroben Kapazität von $65,7 \pm 9,7 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ allgemein als gut ausdauertrainiert zu klassifizieren (Scharhag-Rosenberger et al. 2010). Betrachtet man als Einteilungskriterium für die Leistungsfähigkeit die radsportspezifische maximale Leistung, im vorliegendem Fall $5,0 \pm 0,6 \text{ W} \cdot \text{kg}^{-1}$, so gelten die Probanden als sehr gut ausdauertrainiert (Zintl & Eisenhut, 2009). Somit können die Teilnehmer als Radsportler und die Fahrradergometrie als adäquates Belastungsinstrument angesehen werden. Im Stufentest blieb Nabi ohne Einfluss auf die körperliche Leistungsfähigkeit. Es konnte kein signifikanter Unterschied in der maximalen Leistung (P_{max}) oder der Leistung an der IAS (P_{IAS}) beobachtet werden.

Bislang untersuchten sechs Arbeitsgruppen (McNaughton et al. 1999, Stephens et al. 2002, Jones et al. 1977, Sutton et al. 1981, Mitchell et al. 1990, Price et al. 2003) über eine Belastungszeit von 30 bis 60 Minuten die Effekte von Natriumbikarbonat auf die Langzeit-Ausdauerleistungsfähigkeit auf dem Fahrradergometer. Mit Ausnahme von Stephens et al. (2002) kam es in den übrigen Studien zu einer Leistungsverbesserung unter Nabi (Tabelle 2), wenn auch bei 3 Studien (Jones et al. 1977, Sutton et al. 1981, Mitchell et al. 1990) ein Trainingseffekt durch untrainierte Probanden ($\text{VO}_{2\text{max}} < 50 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$) nicht ausgeschlossen werden kann.

Die erhöhte BLa unter Nabi während des Open-End-Tests in vorliegender Arbeit erscheint plausibel, da Mitchell et al. (1990) und Stephens et al. (2002) ebenfalls signifikant höhere Laktatwerte und drei weitere Arbeitsgruppen (Price et al. 2003, Jones et al. 1977, Sutton et al. 1981) numerisch erhöhte Laktatwerte (teilweise signifikant) unter Nabi gegenüber Placebo während einer Dauerbelastung beobachteten. Entgegen diesen Resultaten war die BLa unter Nabi bei McNaughton et al. (1999) zu wenigen Zeitpunkten signifikant niedriger als im Placebo-Test. Für die gegensätzlichen BLa-Ergebnisse könnten Unterschiede in den Belastungsprotokollen ausschlaggebend sein. McNaughton et al. (1999) bezweifelten, dass sich ihre Probanden, entgegen den bisherigen Studien sowie vorliegender Arbeit, für längere Zeit oberhalb der IAS belasteten.

Die Verläufe von pH-Wert und Standardbikarbonat glichen sich bei allen o.g. Studien und entsprachen weitgehend denen der vorliegenden Arbeit. Die sowohl von Stephens et al. (2002) als auch von Mitchell et al. (1990) durchgeführte Ergospirometrie zeigte, wie in dieser Arbeit, keinen signifikanten Unterschied der VO_2 während des Open-End-Tests (VO_{2top}). Jones et al. (1977) beobachteten einen unter Nabi deutlich erhöhten pCO_2 bei gleichzeitiger Erniedrigung des Atemminutenvolumens (VE), was mit den Ergebnissen vorliegender Arbeit übereinstimmt. Ein Grund dafür, dass die Unterschiede von pCO_2 und VE in dieser Studie signifikant waren, ist vermutlich die deutlich größere Probandenzahl ($n=21$) gegenüber der von Jones et al. ($n=5$).

Es kann festgehalten werden, dass sich die Daten dieser Studie größtenteils mit denen anderer Arbeiten decken und daher plausibel erscheinen.

5.1.1 Abhängigkeit von der Leistungsfähigkeit

Die Ergebnisse des Open-End-Tests weisen auf eine individuelle Abhängigkeit des leistungsverbessernden Effekts von Nabi hin. Unter Verwendung des Variationskoeffizienten (17%) einer Reliabilitätsstudie (McLellan et al. 1995) erreichten 10 der 21 Probanden (Responder) bedeutsame Fahrzeitverbesserungen unter Nabi, weitere 8 Teilnehmer zeigten keine Fahrzeitunterschiede (Non-Responder) und 3 Probanden (Negative-Responder) steigerten ihre Leistung unter Placebo. Dieses unterschiedliche Ansprechen von Natriumbikarbonat zeigte sich auch im individuellen Auftreten von Nebenwirkungen. Von 6 Probanden wurden Blähungen und Völlegefühl beschreiben, die subjektiv jedoch nicht als leistungslimitierend eingestuft wurden. Dennoch waren 4 dieser Probanden Non-Responder. Daher sollten auftretende Nebenwirkungen durch Natriumbikarbonat hinsichtlich der Beeinflussung der Leistung nicht außer Acht gelassen werden.

Die Subgruppen mit besserem Trainingszustand (VO_{2peak} bzw. $P_{IAS} > \text{Median}$) zeigten größere Effektstärken auf, als die entsprechende Gruppe unterhalb des Medians. Dennoch war dieser Unterschied nicht signifikant. Ob die besser trainierten Teilnehmer in ihrer Leistung mehr von Natriumbikarbonat profitierten ist daher weniger wahrscheinlich. Ein altersabhängiger Effekt konnte nicht beobachtet werden. Vergleicht man beide Geschlechter, lässt sich anhand der Werte nur sehr vage formulieren, dass Frauen eine bessere Effektstärke als Männer erzielten, da die Probandenzahlen mit 5 (Frauen) und 16 (Männer) nicht ausgeglichen waren und keine statistische Signifikanz vorlag.

Für die 10 Responder vorliegender Studie konnten post-hoc keine charakterisierenden Faktoren gefunden werden, die Hinweise für die individuelle Ansprechbarkeit von Nabi sein könnten. Um jedoch Radsportlern, mit vergleichbarem Fitnesszustand der Studienteilnehmer, eine genauere Empfehlung hinsichtlich der Einnahme von Nabi geben zu können, sollte es Aufgabe zukünftiger Studien sein, die individuelle Wirkweise von Nabi zu erforschen, um somit potentielle Responder anhand ihrer Eigenschaften detektieren zu können.

5.1.2 Potentielle Wirkmechanismen auf Grundlage biochemischer und physiologischer Beobachtungen

5.1.2.1 *Stufentest*

Dieser Test diene nicht nur der Bestimmung der IAS für die Konzipierung des Open-End-Tests, sondern auch dem Vergleich bisheriger Studien mit maximalen Belastungsprotokollen. Hierbei sollte dem oft zitierten Paradigma der verzögerten muskulären Erschöpfung durch Erhöhung der Pufferkapazität unter Nabi (Lindermann et al. 1994) besonders nachgegangen werden. Diese Vorstellung setzt voraus, dass eine adäquate H^+ -Ionenakkumulation im Muskel auftritt und zur Muskelermüdung beiträgt (Cairns et al. 2006). Diesbezüglich kam es infolge der maximalen Belastung im Stufentest zu einem starken Abfall von pH-Wert, Standardbikarbonat und Base Excess zwei Minuten nach Testabbruch, dem Zeitpunkt der größten extrazellulären Azidose (Cairns, 2006), und zu einer kompensatorischen Erniedrigung des pCO_2 .

Es ist vorstellbar, dass unter Natriumbikarbonat ein gesteigerter glykolytischer Durchsatz die vermehrte Laktatproduktion zur Folge hatte (Hollidge-Horvat et al. 2000). Möglicherweise führte die extrazelluläre Alkalose (post drink) passiv, durch Erhöhung des H^+ -Ionengradienten über der für Bikarbonat impermeablen Muskelzellmembran (Sutton et al. 1981), zu einer Beschleunigung des Effluxes von Laktat und H^+ -Ionen durch sarkolemmale Transportproteine (Sutton et al. 1981). Diese MCT-Transporter befördern im Symport Laktationen und H^+ -Ionen im gleichen Verhältnis ins Blut und folgen einem Konzentrationsgefälle (Juel et al. 2004). Eine weitere Ursache für die erhöhten Laktatwerte unter Nabi könnte eine gestörte Laktat-Clearance inaktiver Gewebe sein (Stephens et al. 2002).

Die testspezifische maximale Sauerstoffaufnahme (VO_{2peak}) vorliegender Studie war unter Nabi signifikant erniedrigt ($p=0,045$). Trotzdem war die maximal erbrachte Leistung (P_{max}) im Nabi- und Placebotest nahezu gleich. Anscheinend benötigten die Probanden unter Nabi für die gleiche Leistung weniger Sauerstoff. Costill et al. (1984) konnten ebenfalls einen niedrigeren Sauerstoffverbrauch in einem maximalen Belastungstest mit Nabi feststellen. Obwohl keine statistische Signifikanz ($p=0,06$) vorlag, vermuteten sie dennoch eine, aufgrund der induzierten Alkalose, niedrigere

Sauerstoffausschöpfung im beanspruchten Gewebe. Dieser als Bohr-Effekt beschriebene Mechanismus, der bei pH-Erhöhung eine Linksverschiebung der Sauerstoffbindungskurve und somit eine Zunahme der O₂-Bindungsaffinität verursacht (Palmer et al. 1997), wurde unter anderem auch von Bellingham et al. (1971) nach Infusion einer Natriumbikarbonatlösung bei gesunden Probanden beobachtet. Die BGA-Ergebnisse vorliegender Arbeit spiegelten dieses Phänomen wider: Bei gleichbleibender O₂-Sättigung unter Nabi und Placebo zu den Zeitpunkten „post drink“ (p=0,34) und „2’P“ (p=0,56) wurde in der alkalischen Bedingung ein signifikant niedrigerer pO₂ (p<0,001) gemessen, was einer erhöhten O₂-Bindungsaffinität entspricht. Offenbar war die Sauerstoffausschöpfung im Gewebe unter Nabi erniedrigt, was für die aerobe zelluläre Energiegewinnung einen Nachteil darstellt. Daher ist es vorstellbar, dass durch die induzierte Alkalose der Anteil der anaeroben Energiegewinnung kompensatorisch gesteigert wurde, um die gleiche körperliche Leistung zu erbringen. Dies würde zusätzlich die signifikant angestiegene Laktatkonzentration erklären. Ebenfalls vermuteten Verbitsky et al. (1997) in ihrer Studie eine vermehrte nonoxidative Energiegewinnung unter Natriumbikarbonat, aufgrund erhöhter Kraftentwicklung des elektrisch stimulierten Musculus femoris nach supramaximaler Belastung.

Obwohl von einer gesteigerten glykolytischen Flussrate ausgegangen wird, kam es im Stufentest unter Natriumbikarbonat zu keiner Leistungsverbesserung. Offenbar waren die Probanden den höheren Intensitäten des Stufenprotokolls nicht lang genug ausgesetzt, sodass die vermehrte Energiegewinnung aus der Glykolyse gegenüber dem Ertrag der mitochondrialen Respiration keinen Vorteil brachte. Zusätzlich könnte eine Beeinträchtigung des aeroben Stoffwechsels vorgelegen haben. Bei deutlichem Abfall des Blut-pH-Wertes erscheint ein gleichzeitiger Abfall des pH_m und eine daraus resultierende Limitierung der arbeitenden Muskulatur wahrscheinlich. Vermutlich wäre bei einer etwas längeren maximalen Belastungsintensität die gesteigerte anaerobe Energiegewinnung profitabler gewesen. Dafür spricht auch die Feststellung, dass nur innerhalb eines Zeitfensters von 1 bis 7 Minuten bei maximaler bis supramaximaler Belastungsintensität Natriumbikarbonat die körperliche Ermüdung hinauszögern kann (Lindermann et al. 1994).

5.1.2.2 **Open-End-Test**

Der zur Überprüfung der Langzeit-Ausdauerleistungsfähigkeit konzipierte Test, beginnend mit 30 Minuten bei einer Intensität von 95 % IAS (im Mittel 74 % $\text{VO}_{2\text{peak}}$) und anschließender überschwelliger Belastung bei 110% IAS (im Mittel 85% $\text{VO}_{2\text{peak}}$), führte trotz eingetretener körperlicher Erschöpfung (im Mittel 96 % HF_{max}) nicht zu einer ausreichenden Störung des Säure-Basen-Gleichgewichts. Unter Nabi war der pH-Wert gegenüber dem Ausgangswert nach 30 Minuten erhöht und bei Belastungsabbruch (110% IAS) nahezu gleich. Selbst unter Placebo wurde während des gesamten Tests, trotz fallendem Verlauf, kein kritischer pH-Wert im Sinne einer schweren Azidose beobachtet. Standardbikarbonatkonzentration und Base Excess fielen lediglich gegen Ende des Placebotests leicht ab. Aus diesen Beobachtungen lässt sich folgern, dass die eingetretene körperliche Erschöpfung wahrscheinlich nicht durch eine muskuläre Azidose zustande kam. Jedoch beziehen sich die Messungen vorliegender Studie auf den Blut-pH-Wert, sodass ein stärkerer Abfall des intramuskulären pH-Wertes (pH_m) nicht ausgeschlossen werden kann. Trotzdem scheint der pH-Wert auch bei intermittierenden Langzeit-Ausdauerbelastungen kein leistungslimitierender Faktor zu sein: Mitchell et al. bezweifelten in ihrer Studie die Neutralisation der belastungsinduzierten systemischen Azidose als Grund für die gesteigerte Leistungsfähigkeit unter Nabi, da die Probanden unter Infusion einer äquimolaren NaCl-Lösung nahezu die gleiche Leistung gegenüber der Kontrollgruppe erzielten. Zudem erbrachten die Teilnehmer in der Studie von Stephens et al. (2002), trotz signifikant niedrigerer intramuskulärer H^+ -Ionenkonzentration ($p < 0,05$) in der alkalischen Bedingung, keine Verbesserung der Langzeit-Ausdauerleistung unter Nabi. Des Weiteren kann vermutet werden, dass belastungsinduzierte pH-Wert-Abfälle bei langzeitigen, submaximalen Ausdauerbelastungen nicht ausreichend sind, um unter Nabi den für kurzzeitige, maximale Belastungen beschriebenen ergogenen Effekt einer verzögerten intrazellulären H^+ -Ionenakkumulation auszulösen. McNaughton et al. (1999) und Stephens et al. (2002), deren Studienprotokolle aufgrund ähnlicher Belastungsdauer und Probandenkollektiv vorliegender Studie gleichen, konnten lediglich einen pH-Wert-Abfall auf Werte größer 7,3 messen. Definitionsgemäß gilt ein pH-Wert zwischen 7,5 – 7,3 als „leichte Abweichung“ vom Normbereich (Müller-Plathe, 1998). Erst unter 7,3 spricht man von einer schweren und unter 7,1 von einer

lebensbedrohlichen Azidose. Bei maximalen Belastungen die nicht länger als 5 Minuten durchgehalten werden können, treten Störungen des Säure-Basen-Haushalts am stärksten auf (Lindermann et al. 1991), sodass in der Literatur der vorübergehende Ausgleich des Basendefizits durch Natriumbikarbonat während einer schweren Azidose von vielen Autoren als Grund für die Leistungssteigerung diskutiert wird. Dies spiegelt sich in der Meta-Analyse von Carr et al. (2011) wider, in deren Fazit Nabi die Leistung 1-minütiger, hoch-intensiver Sprints verbessert und dieser Effekt bei einer Testdauer über 10 Minuten abnimmt. Bei kurzzeitigen, maximalen Ausbelastungsprotokollen können pH-Wert-Abfälle um ca. 0,5 Einheiten auftreten und für 1 bis 2 Minuten toleriert werden (Osnes et al., 1972). Demnach führen stärkere pH-Wert-Senkungen zu adäquaten Störungen des Säure-Basen-Gleichgewichts (Cairns et al. 2006). Infolge kommt es vermutlich zur pH-sensitiven Minderung der muskulären Kraftgeneration, durch Abnahme der Troponinaffinität zu Calcium (Fuchs et al. 1970), sowie zur Einschränkung der Energieproduktion durch progressive Hemmung des Enzyms Phosphofruktokinase (Trivedi et al. 1966). Da eine derartige Störung des anaeroben Stoffwechsels in o.g. Langzeit-Ausdauerstudien wie auch in vorliegender Arbeit nicht auftrat ($\text{pH} > 7,3$), muss über den leistungssteigernden Wirkmechanismus von Natriumbikarbonat im Open-End-Test sowie den Grund für die eingetretene körperliche Erschöpfung anderweitig nachgedacht werden.

Bekanntlich hängt die körperliche Leistung sowohl von der aeroben als auch der anaeroben Energiegewinnung ab. In welchem Verhältnis diese Stoffwechselwege ihren Beitrag leisten, ist abhängig von der Belastungsart. Dabei ist zu beachten, dass bei kurzzeitigen, intensiven Belastungen auch die aerobe Energiegewinnung einen hohen Stellenwert hat (Gastin, 2001) und bei Ausdauerbelastungen der Anteil des anaeroben Metabolismus für die Leistung bedeutend sein kann (Bulbulian et al, 1986). Da die Probanden in vorliegender Studie eine Intensität von 10 % über ihrer IAS im Mittel $15,0 \pm 9,3$ Minuten (Placebo) bis $19,5 \pm 11,5$ Minuten (Nabi) durchhielten, ist von einer Zunahme des glykolytischen Beitrags zum Gesamtenergiegewinn auszugehen. Betrachtet man den Verlauf der VO_2 während der Open-End-Tests als Marker für den aeroben Stoffwechsel, so fällt in beiden Bedingungen kein Unterschied auf ($p=0,41$). Daher lässt sich vereinfachend sagen, dass die Energieproduktion der Zellatmung im Nabi- und Placebotest konstant gleich blieb. Eine Leistungsverbesserung kann energetisch betrachtet also nur aus einer

Erhöhung des anaeroben Stoffwechsels resultieren, die sich laboranalytisch am Blutlaktat als repräsentativen Marker der Glykolyse zeigt. Dementsprechend führte die Langzeit-Ausdauerbelastung unter Nabi zu einer signifikanten Erhöhung der Laktatkonzentration bei Abbruch (La_{top}), weshalb ein erhöhter glykolytischer Durchsatz wahrscheinlich ist. Da gleichzeitig unter Nabi keine und unter Placebo nur geringgradige Normabweichungen des pH-Wertes während des gesamten Tests auftraten, erscheint es sinnvoll, das eher veraltete Konzept einer „laktatbedingten Azidose“ als leistungslimitierenden Faktor, in Übereinstimmung mit der Sichtweise weiterer Autoren (Robergs et al. 2004, Wahl et al. 2009), zu hinterfragen. In der Arbeit von Robergs et al. wird deutlich (s. Kapitel 2.3), dass die Produktion von Laktat per se zu keiner Azidose führt. Die größte H^+ -Ionenproduktion wird am ehesten durch die Hydrolyse von nicht-mitochondrialem ATP verursacht und die Reaktion der Laktatdehydrogenase von Pyruvat zu Laktat puffert ein H^+ -Ion ab. Insofern sollten die Begriffe „Laktatakkumulation“ und „muskuläre Ermüdung“ nicht synonym verwendet werden (Wahl et al. 2009). Im Gegenteil: Laktat hat für die Funktion der Muskelzelle einen protektiven Charakter: Die Laktatproduktion konsumiert ein H^+ -Ion und fungiert so gesehen als intrazellulärer Puffer. Darüber hinaus unterstützt Laktat die Aktivität von Chlorid-Kanälen, die der Aufrechterhaltung der Muskelaktionspotentiale dienen (Wahl et al. 2009). In Anbetracht dieser Erkenntnisse könnte die erhöhte Laktatkonzentration im Nabi-Test, als Anzeichen einer gesteigerten Glykolyse und verbunden mit einem ergogenen Effekt, einen zusätzlichen Kompensationsmechanismus der Muskelzelle darstellen, durch den anfallende Protonen der ATP-Hydrolyse abgefangen werden. Vermutlich konnte so ein intrazellulärer pH-Wert-Abfall mit konsekutiver Beeinträchtigung der Glykolyse nicht entstehen. Bei einem Laktat/ H^+ -Ionen-Symport über die Muskelzellmembran mit einer Stöchiometrie von 1:1 resultierte extrazellulär unter Placebo nur eine sehr leichte und unter Nabi keine Azidose. Offenbar wurde im Placebotest die physiologische Kapazität der Blutpuffer bei Testabbruch gemäß Siggaard-Anderson-Nomogramm (logarithmisches pCO_2/pH –Diagramm an dem die Konstellation des Säure-Basen-Haushalts abgelesen werden kann) leicht überschritten ($BE -8,6 \pm 3,8$), während die Substitution von Natriumbikarbonat dieses Defizit minimierte ($BE -3,2 \pm 3,7$).

Die verbesserte Leistung unter Natriumbikarbonat lässt sich letzten Endes durch eine gesteigerte Glykolyse erklären, die vermutlich über folgenden Wirkmechanismus

zustande kam: Die Alkalisierung des Blutes erzeugte einen gesteigerten Efflux von Laktat und H^+ -Ionen aus der Muskelzelle (Juel et al. 2004). Somit wurden gemäß der Glykolyse-Nettogleichung der im Zytoplasma ablaufenden Gesamtreaktion Produkte (H^+ -Ionen) entzogen. Folglich verschob sich das chemische Gleichgewicht gemäß Massenwirkungsgesetz nach rechts und führte somit zu einer vermehrten Produktbildung. Akkumuliertes Pyruvat wurde in Laktat umgewandelt und der Zelle entzogen, während das vermehrt gebildete ATP vermutlich zur Leistungssteigerung beitrug. Dabei schien die Abhängigkeit der Zelle von nicht-mitochondrialem ATP aufgrund zunehmender Kreislauflimitation (bei Abbruch 96% HF_{max} und 90% VO_{2peak}) unter Nabi erhöht zu sein.

Im Gegensatz zum Stufentest kam es zu keinem Unterschied der Sauerstoffaufnahme (VO_{2top}) und somit vermutlich zu keiner Einschränkung des aeroben Stoffwechsels. Dennoch deutete sich, ähnlich dem Stufentest, eine Linksverschiebung der Sauerstoffbindungskurve an. Zwar resultierte aus dem pO_2 -Verlauf (Abbildung 21) kein signifikanter Interaktionseffekt ($p=0,32$), dennoch zeigten die Einzelvergleiche der meisten Messpunkte signifikant niedrigere pO_2 -Werte im Nabi-Test. Bei Belastungsabbruch war bei gleichbleibender Sättigung ($p=0,34$) der pO_2 signifikant erniedrigt ($p<0,01$).

Bisher ist der genaue Wirkmechanismus von Nabi bezogen auf die körperliche Leistungsfähigkeit nicht eindeutig geklärt. Möglicherweise ist die Ambivalenz bisheriger Studienergebnisse der Grund für die geringe Popularität von Nabi gegenüber anderen ergogenen Substanzen, wie beispielsweise Kreatinphosphat oder Koffein (Requena et al. 2005). Dennoch gibt es, neben dem breiten Feld an Theorien bezüglich des Säure-Basen-Haushalts, für die Wirkweise von Nabi Überlegungen, welche Veränderungen des Elektrolythaushaltes für die körperliche Leistungssteigerung verantwortlich machen. Eine gesicherte Nebenwirkung von Nabi in Arzneydosis ($\sim 13g$) ist die Senkung des Kaliumspiegels im Plasma, unabhängig vom pH-Effekt (Fraleigh et al. 1977). Diese Beobachtung machten auch Douroudos et al. (2006) bei 24 Probanden unmittelbar nach einem Wingate-Test nach 5-tägiger Einnahme von Natriumbikarbonat. Stephens et al. (2002) fanden in ihrer Langzeit-Ausdauerstudie nach Testabbruch ebenfalls einen niedrigeren Kaliumspiegel nach Applikation von $0,3\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ Nabi bei 7 Teilnehmern, jedoch ohne statistische Signifikanz.

Nach intensiven Belastungen kommt es beim Menschen zu einem Anstieg der Kaliumkonzentration im Plasma (Sjøgaard et al. 1985). Desweiteren wird vermutet, dass ein erhöhter extrazellulärer Kaliumspiegel zur Erniedrigung der Muskelkraft führt und wahrscheinlich über eine langsamere Inaktivierung von Na^+ -Kanälen eine Minderung der Muskelexitation bewirkt (Nielsen et al. 2001). Somit könnte die durch Natriumbikarbonat induzierte Hypokaliämie einem belastungsbedingten Kaliumanstieg entgegenwirken und der damit einhergehende verzögerte Muskelkraftnachlass Grund für eine körperliche Leistungssteigerung sein. Obwohl in vorliegender Studie keine Kaliumspiegel während des Open-End-Tests gemessen wurden, sollte dieser mögliche Wirkmechanismus von Nabi berücksichtigt werden. Zudem ist es möglich, dass gegenüber der niedrigeren Belastungsintensität in der Langzeit-Ausdauerstudie von Stephens et al. (im Mittel 77% $\text{VO}_{2\text{peak}}$) die extrazelluläre Kaliumkonzentration unter Nabi in vorliegender Studie insbesondere ab 110% der IAS (im Mittel 85% $\text{VO}_{2\text{peak}}$) ebenfalls niedriger als unter Placebo war. Das unter Natriumbikarbonat durchgehend signifikant erniedrigte Atemminutenvolumen ($p=0,01$) von 73% des VE_{max} schien auf die Leistung keinen Einfluss gehabt zu haben, da gleichzeitig keine signifikanten Unterschiede der VO_2 beobachtet wurden. Wahrscheinlich führte die induzierte Alkalose über eine aktive respiratorische Kompensation zur einer reduzierten Venitlation (Kindermann et al., 1977), was durch den signifikanten Anstieg des pCO_2 ($p<0,001$) verdeutlicht wird, der vermutlich weniger aus dem Excess- CO_2 der Pufferreaktion resultierte.

5.2 Methodenkritik

5.2.1 Timing

Um Schwankungen in der Langzeit-Ausdauerleistungsfähigkeit zu minimieren, durfte das zeitliche Intervall zwischen 1. und 2. Open-End-Test nicht deutlich mehr als eine Woche betragen. Gleiches galt für die Vergleichbarkeit der Leistungen in den beiden Stufentests. Dennoch kam es in 2 Fällen zu einem intertestalen Intervall von 16 respektive 15 Tagen im Stufen- und Open-End-Test. Für diese beiden Individuen kann ein Trainingseffekt daher nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Zwischen beiden Testverfahren waren 2 Wochen Pause vorgesehen. Aus gesundheitlichen Gründen war für 2 Probanden dieser Zeitraum größer 3 Wochen, für einen weiteren sogar 32 Tage. Die in den Stufentests bestimmte IAS könnte daher für diese Individuen zum Zeitpunkt des ersten Open-End-Tests abgewichen haben.

5.2.2 Testlösungen

In der Vorbereitung der Studie wurde zur Herstellung einer geeigneten Placebolösung Natriumchlorid verwendet, da es keinen Einfluss auf den Säure-Basen-Haushalt hat und gleichzeitig den Salzgeschmack von Nabi nachahmen sollte. In einer von 4 Personen durchgeführten Geschmacksprobe wurde die Dosis 4g Natriumchlorid pro 700ml Wasser als geeignet angesehen, um eine Verwechslung mit dem Verum sicherzustellen. Experimentelle Erhöhungen der NaCl-Dosis über 4g führten zu intensiverem und weniger tolerablem Salzgeschmack, sodass diese Option entfiel. Jedoch betrug die Stoffmengenkonzentration von Natrium in der Nabi-Lösung im Schnitt das 3,5-fache der Lösung mit 4g NaCl. Manche Autoren (Mitchell et al., 1990, Kozak-Collins et al., 1994) sehen ein solches Ungleichgewicht in der Molarität von Natrium als kritisch an, da erhöhte Natriumspiegel eine osmotisch bedingte Blutflusssteigerung, unter anderem in der Muskulatur, nach sich ziehen könnten und daher als Grund für die Leistungsverbesserung in Frage kämen. Jedoch hätte sich, in diesem Fall unter Nabi, bei einem gesteigerten peripheren Blutstrom die Sauerstofffreisetzung verbessern müssen, was sich in einer höheren VO_2 bemerkbar

gemacht hätte (Abbiss et al. 2005). Um einen Volumeneffekt gänzlich auszuschließen, hätte in vorliegender Studie zusätzlich noch der Hämatokrit als adäquater Messparameter bestimmt werden können. Dennoch erscheint es nicht realistisch, äquimolare Mengen Natrium der o.g. Testsubstanzen zu verwenden, da hierzu ca. 14,2g Natriumchlorid notwendig gewesen wären. Die WHO sowie die Deutsche Gesellschaft für Ernährung empfehlen eine Tagesdosis von maximal 6g. Obwohl die Probanden während der Belastung durch starke Schweißproduktion Elektrolyte abgaben und 14,2g NaCl eventuell gesundheitlich vertretbar gewesen wäre, hätte wahrscheinlich ein enormes Durstgefühl die Leistung im Open-End-Test beeinträchtigt. Zudem wäre die Compliance zur Einnahme des Getränks gesunken. Für Natriumbikarbonat wurde die in der Übersichtsarbeit von Lindermann et al. (1991) sowie in der Meta-Analyse von Carr et al. (2011) empfohlene Dosis mit der höchsten Effektivität ($0,3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$) verwendet. Zudem wurde der in der Literatur häufig empfohlene Applikationszeitpunkt von 1 bis 3 Stunden vor dem Belastungstest (Requena et al. 2005), in vorliegender Studie 2 Stunden vor Testbeginn, zur effektiven und signifikanten Erhöhung von Standardbikarbonat und Base Excess, gewählt. Dennoch kam es bei 6 von 21 Probanden zu gastrointestinalen Beschwerden. Möglicherweise wäre eine chronische Applikation von Nabi mit weniger Nebenwirkungen einhergegangen. Es konnte gezeigt werden (McNaughton et al. 2001), dass eine Einnahme von Nabi über 5 Tage nicht zu den typischen gastrointestinalen Symptomen führt. Zudem wurde in gleicher Studie bis zu 2 Tage nach Supplementation von Nabi eine Leistungssteigerung beobachtet. Daher vermuteten Douroudos et al. (2006), dass der Körper in der Lage sein könnte, Bikarbonat zu speichern. Es ist denkbar, dass eine chronische Nabi-Einnahme in vorliegender Studie aufgrund der ausbleibenden Nebenwirkungen sinnvoll gewesen wäre. Jedoch muss bei dieser Vorgabe auch mit einer niedrigeren Einnahme-Compliance der Probanden gerechnet werden.

5.2.3 Blutgasanalyse

Für die Blutgasanalyse wurde arterialisiertes Kapillarblut aus dem Ohrläppchen entnommen. Diese Methode ist bei leichter Übung während eines Belastungstests wesentlich einfacher, schmerzfreier und verlässlicher durchzuführen, als eine arterielle Punktion. Die anschließend bestimmten Blutgasparameter sollten näherungsweise die Verhältnisse in arteriellem Blut wiedergeben und wurden demnach interpretiert. Eine 2007 erschienene Meta-Analyse (Zavorsky et al.) zeigte, dass Proben aus Kapillarblut die rein arteriell gemessenen Parameter $p\text{CO}_2$ und pH-Wert für einen großen Wertebereich präzise reflektieren. Weiterhin können $p\text{O}_2$ -Messungen aus Kapillarblut des Ohrläppchens arterielle Messungen ersetzen. Daher können auch die von $p\text{O}_2$, $p\text{CO}_2$ und pH-Wert abgeleiteten Parameter (S_{Bi}, BE, O₂-Sättigung) als plausibel angesehen werden.

5.3 Schlussfolgerung

In Anlehnung an die Ausgangshypothesen lassen sich die Erkenntnisse dieser Studie wie folgt zusammenfassen:

Unter Nabi kam es im Open-End-Test zu einer signifikanten Verlängerung ($p < 0,05$) der Fahrzeit bis zur körperlichen Erschöpfung (TTE) und somit zu einer Steigerung der Langzeit-Ausdauerleistungsfähigkeit. 10 der insgesamt 21 Probanden erreichten eine intraindividuelle Fahrzeitverbesserung größer 17% (VC) und wurden demnach als Responder definiert. Obwohl 4 Non-Responder und 2 Responder gastrointestinale Beschwerden unter Nabi angaben, wurde subjektiv keine Leistungsbeeinträchtigung wahrgenommen. Dennoch ist eine Leistungsminderung nicht auszuschließen. Es wird deutlich, dass Nabi individuell in unterschiedlichem Maße wirkt und verträglich ist. Dennoch konnten in vorliegender Studie keine Prädiktionsfaktoren für mögliche Responder gefunden werden.

Desweiteren wird vermutet, dass der pH-Wert im Open-End-Test keinen leistungslimitierenden Faktor darstellte, da er bei Belastungsabbruch unter Nabi normwertig war. Gleichzeitig kam es im Nabi-Test zu einem signifikant erhöhten La_{top} ($p < 0,01$). Diese Konstellation zeigt, dass vom pH-Wert unabhängig erhöhte Laktatwerte mit einer Leistungsverbesserung einhergehen können und das Konstrukt einer „laktatbedingten Azidose“ sowie eine mögliche ergolytische Wirkung des Laktats per se hinterfragt werden müssen. Zudem wird angenommen, dass die induzierte Alkalose durch Nabi eine gesteigerte Glykolyse zur Folge hatte, deren Einfluss auf die Gesamtleistung insbesondere im zunehmend anaeroben Belastungsbereich (110% IAS) zum Tragen kam. Möglicherweise waren die Probanden dieser intensiven Belastung unter Nabi mit im Mittel $19,5 \pm 11,5$ Minuten lange genug ausgesetzt, um von einem erhöhten glykolytischen Durchsatz zu profitieren.

Im Stufentest führte Natriumbikarbonat zu keiner Verbesserung der Leistung, weder maximal noch submaximal (P_{max}). Laboranalytisch zeigte sich im Nabi-Test ein signifikant höheres maximales Laktat (La_{max}) und trotz gleicher P_{max} eine Linksverschiebung der Sauerstoffbindungskurve mit konsekutiv reduzierter Sauerstoffausschöpfung im Gewebe. Beide Konstellationen weisen auf eine gesteigerte Glykolyse hin. Dennoch kam es unter Nabi zu keinem ergogenen Effekt.

Vermutlich waren die Probanden aufgrund des stufenförmigen Testprotokolls den höheren Intensitäten zu kurz ausgesetzt, sodass die Glykolyse möglicherweise erst bei längeren maximalen Belastungen den entscheidenden leistungslimitierenden Faktor darstellt.

Während Nabi trotz verringerter Azidose ohne Einfluss auf die Leistungsfähigkeit in einem traditionellen Stufentest blieb, wurde das Durchhalten einer deutlich überschwelligen Leistung nach einer 30-minütigen intensiven fahrradergometrischen Dauerbelastung durch Nabi gefördert. Offenbar wird dieser Effekt über andere Mechanismen vermittelt als die Vermeidung einer abbruchauslösenden Azidose.

Literaturverzeichnis

Abbiss CR, Laursen PB (2005): *Models to explain fatigue during prolonged endurance cycling. Sports Med 35(10): 865-98.*

Allen DG, Westerblad H, Lännergren J (1995): *The role of intracellular acidosis in muscle fatigue. Adv Exp Med Biol 384: 57-68.*

Bellingham AJ, Detter JC, Lenfant C (1971): *Regulatory mechanisms of hemoglobin oxygen affinity in acidosis and alkalosis. J Clin Invest 50(3): 700-6.*

Bogdanis GC, Nevill ME, Lakomy HKA, et al. (1998): *Power output and muscle metabolism during and following recovery from 10 and 20 s of maximal sprint exercise in humans. Acta Physiol Scand 163: 261-72.*

Bulbulian R, Wilcox A R, Darabos B L (1986): *Anaerobic contribution to distance running performance of trained cross-country athletes, Med Sci Sports Exerc 18 (1): 107-13.*

Cairns S (2006): *Lactic acid and exercise performance: culprit or friend? Sports Med 36: 279-91.*

Carr AJ, Hopkins WG, Gore CJ (2011): *Effects of alkalosis and acidosis on performance. Sports Med 41(10): 801-14.*

Chase PB, Kushmerick MJ (1988): *Effects of pH on contraction of rabbit fast and slow skeletal muscle fibres. Biophys J 53: 935-46.*

Costill DL, Verstappen F, Kuipers H, Janssen E, Fink W (1984): *Acid-base balance during repeated bouts of exercise: influence of HCO₃. Int J Sports Med 5: 228-31.*

- Douroudos I I, Fatouros I G, Gourgoulis V et al. (2006):** *Dose-related effects of prolonged NaHCO₃ ingestion during high-intensity exercise. Med Sci Sports Exerc 38: 1746-53.*
- Fraley DS, Adler S (1977):** *Correction of hyperkalemia by bicarbonate despite constant blood pH. Kidney Int. 12(5): 354-60.*
- Fuchs F, Reddy Y, Briggs FN (1969):** *The interactions of cations with the binding site of troponin. Biochem Biophys Acta 221: 407-9.*
- Gastin P B (2001):** *Energy system interaction and relative contribution during maximal exercise. Sports Med 31 (10): 725-41.*
- Gledhill N (1984):** *Bicarbonate ingestion and anaerobic performance. Sports Med 1: 177-80.*
- Goldfinch J, McNaughton LR, Davies P (1988):** *Induced metabolic alkalosis and its effects upon 400-m racing time. Eur J Appl Physiol Occup Physiol 57: 45-8.*
- Hochachka PW, Mommsen TP (1983):** *Protons and anaerobiosis. Science 219: 1391-7.*
- Hollidge-Horvat MG, Parolin ML, Wong D, Jones NL, Heigenhauser GJF (2000):** *Effect of induced metabolic alkalosis on human skeletal muscle metabolism during exercise. Am J Physiol Endocrinol Metab 278: 316-29.*
- Hultmann E, Del Canale S, Sjöholm H (1985):** *Effect of induced metabolic acidosis on intracellular pH, buffer capacity and contraction force of human skeletal muscle. Clin Sci 69: 505-10*
- Jones NL, Sutton JR, Taylor R, Toews CJ (1977):** *Effect of pH on cardiorespiratory and metabolic responses to exercise. J Appl Physiol 43: 959-64.*

- Joyce S, Minahan C, Anderson M, Osborne M (2012):** *Acute and chronic loading of sodium bicarbonate in highly trained swimmers. Eur J Appl Physiol Feb; 112(2): 461-9. Epub2011 May 17.*
- Juel C (2004):** *Laktattransport im Skelettmuskel: Trainingsinduzierte Anpassung und Bedeutung bei körperlicher Belastung. Dtsch Z Sportmed 55: 157-60.*
- Katz A, Costill DL, King DS, Hargreaves M, Fink WJ (1984):** *Maximal exercise tolerance after induced alkalosis. Int J Sports Med 5: 107-10.*
- Kindermann W, Keul J, Huber G (1977):** *Physical exercise after induced alkalosis (bicarbonate or tris-Buffer). Eur J Appl Physiol 37: 197-204.*
- Kindermann W (1987):** *Ergometrie-Empfehlungen für die ärztliche Praxis. Dtsch Z Sportmed 38: 244-68.*
- Klinke R, Pape HC, Silbernagl S (2005):** *Physiologie. 5.Aufl., Thieme-Verlag. S. 321.*
- Kozak-Collins K, Burke ER, Schoene RB (1994):** *Sodium bicarbonate ingestion does not improve performance in women cyclists. Med Sci Sports Exerc 26: 1510-5.*
- Lavender G, Bird SR (1989):** *Effect of sodium bicarbonate ingestion upon repeated sprints. Br J Sports Med 23(1): 41-5.*
- Lindermann JK, Fahey TD (1991):** *Sodium bicarbonate ingestion and exercise performance. An update. Sports Med 11: 71-7.*
- Lindermann JK, Gosselink KL (1994):** *The effects of sodium bicarbonate ingestion on exercise performance. Sports Med 18(2): 75-80.*

- Lindh AM, Peyrebrune MC, Ingham SA, Bailey DM, Folland JP (2008):** *Sodium bicarbonate improves swimming performance. Int J Sports Med. Jun; 29(6): 519-23. Epub 2007 Nov 14.*
- Mannion AF, Jakeman PM, Willan PLT (1995):** *Skeletal muscle buffer value, fibre type distribution and high intensity exercise performance in man. Exp Physiol 80: 89-101.*
- McLellan TM, Stephen S, Cheung SS, Jacobs I (1995):** *Variability of time to exhaustion during submaximal exercise. Can J Appl Physiol 20(1): 39-51.*
- McNaughton L, Dalton B, Palmer G (1999):** *Sodium bicarbonate can be used as an ergogenic aid in high-intensity, competitive cycle ergometry of 1h duration. Eur J Appl Physiol 80: 64-6.*
- McNaughton L, Thompson T (2001):** *Acute versus chronic sodium bicarbonate ingestion and anaerobic work and power output. J Sports Med Phys Fitness 41: 456-462.*
- McNaughton L, Siegler J, Midgley A (2008):** *Ergogenic effects of sodium bicarbonate. Curr Sports Med Rep 7(4): 230-6.*
- Mitchell TH, Abraham G, Wing S, Magder SA, Cosio MG, Deschamps A, Marliss EB (1990):** *Intravenous bicarbonate and sodium chloride both prolong endurance during intense cycle ergometer exercise. Am J Med Sci 300(2): 88-97*
- Müller-Plathe O. (1998):** *Säure-Basen-Gleichgewicht und Blutgase in L. Thomas (Hrsg.) "Labor und Diagnose", 5. Aufl., TH-Books, S. 327 ff.*
- Nielsen OB, Depaoli F, Overgaard K (2001):** *Protective effects of lactic acid on force production in rat skeletal muscle. J Physiol 536: 161-6.*

- Noakes TD (2000):** *Physiological models to understand exercise fatigue and the adaptations that predict or enhance athletic performance. Scand J Med Sci Sports 10(3): 123-45.*
- Osnes JB, Hermansen L. (1972):** *Acid-base balance after maximal exercise of short duration. J Appl Physiol 32(1): 59-63.*
- Palmer BF, Alpern RJ (1997):** *Metabolic alkalosis. Clin J Am Soc Nephrol. 8(9): 1462–9.*
- Price M, Moss P, Rance S (2003):** *Effects of sodium bicarbonate ingestion on prolonged intermittent exercise. Med Sci Sports Exerc 35(8): 1303-8.*
- Requena B, Zabala M, Padial P, Feriche B (2005):** *Sodium bicarbonate and sodium citrate: ergogenic aids? J Strength Cond Res 19(1): 213-24.*
- Robergs R.A., Amann M. (2003):** Belastungsbedingte metabolische Azidose: Woher kommen die Protonen? *Öster J Sportmed 3: 11–25.*
- Robergs A, Ghiasvand F, Parker D (2004):** *Biochemistry of exercise-induced metabolic acidosis. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. Sep; 287(3): 502-16.*
- Scharhag-Rosenberger F, Meyer T, Gässler N, Faude O, Kindermann W (2010):** *Exercise at given percentages of VO_{2max} : heterogeneous metabolic responses between individuals. J Sci Med Sport. Jan; 13(1): 74-9. Epub 2009 Feb 20.*
- Siegler JC, Keatley S, Midgley AW, Nevill AM, McNaughton LR (2007):** Pre-exercise alkalosis and acid-base-recovery. *Int J Sports Med 29: 545-51.*
- Silbernagl S, Despopoulos A (2007):** Taschenatlas Physiologie 7. Aufl., Thieme-Verlag. S. 138.

Sjøgaard G, Adams RP, Saltin B (1985): *Water and ion shifts in skeletal muscle of humans with intense dynamic knee exercise. Am J Physiol Feb; 248 (2 Pt 2): 190-6.*

Stegmann H, Kindermann W, Schnabel A (1981): *Lactate kinetics and individual anaerobic threshold. Int J Sports Med 2: 160-5.*

Stephens TJ, McKenna MJ, Canny BJ, et al. (2002): *Effect of sodium bicarbonate on muscle metabolism during intense endurance cycling. Med Sci Sports Exerc 43 (4): 614-21.*

Sutton JR, Jones NL, Toews CJ (1981): *Effect of pH on muscle glycolysis during exercise. Clin Sci 61: 331-8.*

Trivedi B, Danforth WH (1966): *Effect of pH on the kinetics of frog muscle phosphofructokinase. J Biol Chem 241: 4110-4.*

Verbitsky O, Mizrahi J, Levin M, Isakov E (1997): *Effect of ingested sodium bicarbonate on muscle force, fatigue and recovery. J Appl Physiol 83: 333-7.*

Wahl P, Bloch W, Mester J (2009): *Moderne Betrachtungsweisen des Laktats: Laktat ein überschätztes und zugleich unterschätztes Molekül. Schweiz Z Sportmed Sporttraum 57(3): 100-7.*

Weston AR, Myburgh KH, Lindsay FH et al. (1997): *Skeletal muscle buffering capacity and endurance performance after high-intensity interval training by well-trained cyclists. Eur J Appl Physiol 75(1): 7-13.*

Zavorsky GS, Cao J, Mayo NE, Gabbay R, Murias JM (2007): *Arterial versus capillary blood gases. A meta-analysis. Respir Physiol Neurobiol 155: 268–79.*

Zintl F, Eisenhut A (2009): *Ausdauertraining. 7.Auflage, BLV-Verlag München, S.165.*

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater **Prof. Dr. Tim Meyer** für die Bereitstellung des sehr interessanten Themas und des mir entgegen gebrachten Vertrauens für die eigenständige Planung und Durchführung der Studie. In gleichem Maße möchte ich meiner Betreuerin **Dr. med. Anne Hecksteden** für die umfangreiche und engagierte Betreuung und ihre konstruktive Kritik danken. Des Weiteren danke ich meinem vorherigen Betreuer **Dr. med. Ulf Such** für die Überlegung der Fragestellung und die Entwicklung des Designs vorliegender Studie. Zudem danke ich allen Probanden für die Bereitschaft zur Teilnahme an der Studie. Mein weiterer Dank gebührt den **Mitarbeitern** des Instituts für Sport- und Präventivmedizin der Universität des Saarlandes für die Unterstützung in der Laktat- und BGA-Diagnostik und der großen Hilfsbereitschaft beim Auftreten organisatorischer und technischer Probleme. Zum Schluss möchte ich meiner **Familie** danken, die mir zur Entstehung dieser Arbeit die notwendige Ruhe und Kraft gegeben hat.